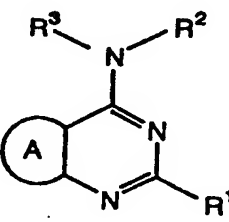
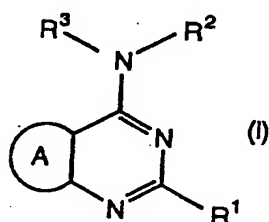




(51) 国際特許分類 C07D 239/94, 495/04, 401/04, 487/04, A61K 31/505		A1	(11) 国際公開番号 WO98/29397
		(43) 国際公開日 1998年7月9日 (09.07.98)	
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/04782		(74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル) Osaka, (JP)	
(22) 国際出願日 1997年12月22日 (22.12.97)			
(30) 優先権データ 特願平8/349237 1996年12月27日 (27.12.96) 特願平9/72410 1997年3月25日 (25.03.97)		JP	(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) (JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書	
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 田中 寛(TANAKA, Hiroshi) (JP/JP) 清尾康志(SEIO, Koji) (JP/JP) 木村 一(KIMURA, Koreichi) (JP/JP) 美濃口正典(MINOBUCHI, Masanori) (JP/JP) 上畑雅范(UEHATA, Masayoshi) (JP/JP) 小原利行(KOHARA, Toshiyuki) (JP/JP) 大橋良孝(OHASHI, Yoshitaka) (JP/JP) 森尾保徳(MORIO, Yasunori) (JP/JP) 山上圭司(YAMAGAMI, Keiji) (JP/JP) 〒358 埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富製薬株式会社 創薬第一研究所内 Saitama, (JP)			
(54) Title: FUSED PYRIMIDINE COMPOUNDS AND MEDICINAL USE THEREOF			
(54) 発明の名称 縮合ピリミジン化合物およびその医薬用途			
 <p>(I)</p>			
(57) Abstract Fused pyrimidine compounds represented by general formula (I), pharmaceutically acceptable salts thereof or hydrates of the same, drugs containing the compounds of general formula (I), pharmaceutically acceptable salts thereof or hydrates of the same, and medicinal compositions containing the compounds of general formula (I), pharmaceutically acceptable salts thereof or hydrates of the same, wherein each symbol is as defined in the specification. Because of having an excellent CRF receptor antagonism, these compounds are useful as drugs, in particular, remedies for human depression, eating disturbance including dietary negativism and overeating, Alzheimer's disease, schizophrenia, Parkinson's disease, Huntington's chorea, amyotrophic lateral sclerosis, mania, psychophysiologic disorder, senile dementia, panic disorder, cerebral attack, inflammation in autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, pain, obesity, Gilles de la Tourette's disease, alcohol dependence, climacteric disturbance and premenstrual tension syndrome, cardiac circulatory drugs such as hypotensive drugs, immunopotentiators, immunosuppressors and drugs for improving the conditions of patients in intensive care units (ICU).			

BEST AVAILABLE COPY

本発明は、一般式 (I)



(式中、各記号は明細書に記載の通りである。)

により表される縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物であり、一般式 (I) の化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物を含有する医薬、および一般式 (I) の化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物と製薬上許容しうる担体を含有する医薬組成物に関する。

本発明化合物は優れた CRF 受容体拮抗作用を有するため、医薬、特にヒトにおけるうつ病、摂食（拒食および過食を含む）障害、アルツハイマー病、分裂病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、そう病、心身症、老年痴呆、パニック障害、脳卒中、炎症（自己免疫疾患、たとえば慢性関節リウマチ）、疼痛、肥満、ジルデラツーレット病、アルコール依存、更年期障害、月経前症候群の治療薬として、また心循環器系薬（降圧剤等）、免疫賦活薬、免疫抑制薬、ICU（集中治療室）治療患者の病態改善薬として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード（参考情報）

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	TD	チャド
AZ	アゼルバイジャン	GE	ジョージア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GR	ギリシャ	MD	モルドバ	TM	タジキスタン
BB	バルバドス	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TR	トルコ
BE	ベルギー	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BG	ブルガリア	GU	グアム	ML	マリ	TA	タンザニア
BJ	ベナン	DE	ドイツ	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	US	米国
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CA	カナダ	IT	イタリア	MX	メキシコ	VN	ベトナム
CH	スイス	JP	日本	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CI	コートジボワール	KE	ケニア	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	KR	韓国	NZ	ニュージーランド		
CC	ココス（キリング）	KG	キルギス	PL	ポーランド		
CD	コンゴ（民主的）	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン	RO	ルーマニア		
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン	RU	ロシア		
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン	SD	スーダン		
CH	スイス	JP	日本	SG	シンガポール		
CI	コートジボワール	KE	ケニア	SI	スロベニア		
CM	カメルーン	KR	韓国	SK	スロバキア		
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン	SL	シエラレオネ		
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				
CE	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CF	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CG	コンゴ（共和的）	KG	カザフスタン				
CH	スイス	JP	日本				
CI	コートジボワール	KE	ケニア				
CM	カメルーン	KR	韓国				
CC	ココス（キリング）	KZ	カザフスタン				
CD	コンゴ（民主的）	KG	カザフスタン				

明細書

縮合ピリミジン化合物およびその医薬用途

技術分野

本発明はCRF受容体拮抗活性を有し、うつ病、摂食障害、アルツハイマー病、分裂病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、そう病、心身症、老年痴呆、パニック障害、脳卒中、炎症、疼痛、肥満、ジルデラツーレット病、アルコール依存、更年期障害、月経前症候群の治療薬として、また心循環器系薬、免疫賦活薬、免疫抑制薬、ICU（集中治療室）治療患者の病態改善薬として有用な医薬として使用しうる縮合ピリミジン化合物に関する。

背景技術

副腎皮質刺激ホルモン放出因子（Corticotropin-releasing factor；以下、CRFと称する）は41個のアミノ酸からなる神経ペプチドであり、最初に山羊〔サイエンス 213, 1394（1981）〕、次いでラット〔プロシーディングズ・イン・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス U. S. A. 80, 4851（1983）〕、バイオケミストリー 22, 4341（1983）〕、ヒト〔EMBO ジャーナル 2, 775（1983）〕等においてその存在が確認された。CRFは視床下部より放出され脳下垂体に存在するCRF受容体に作用し、脳下垂体からの副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）の放出を促す〔サイエンス 218, 377（1982）〕。その結果として副腎皮質から放出されるグルココルチコイドが生殖、成長、胃腸機能、炎症、免疫系等に対する全身的な作用を示すことから、CRFはこれらの機能の制御因子として働くと考えられている。またCRFが脳内に幅広く分布すること〔ニューロエンドクリノロジー 36, 165（1983）〕、CRF受容体が脳下垂体のみならず大脳皮質や皮質下にも分布をすること〔ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス 5, 3189（1985）〕、サイエンス 224, 1449（1984）〕、ネイチャー 319, 593（1986）〕、CRF受容体にはCRF1受容体とCRF2受容体の2つのサブタイプが存在し、各々が脳内の

異なった領域に分布していること〔プロシーディングズ・イン・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス U. S. A. 92, 1108 (1995)、アニュアル・レポート・イン・メディシナル・ケミストリー 30, 21 (1995)、サイコニューロエンドクリノロジー 20, 789 (1995)〕等が明らかになりCRFの中枢神経系における作用や精神神経系疾患への関与についても注目されている。

このようにCRFが中枢神経系や他の末梢臓器（心臓、胃腸、肺、脾臓、副腎、生殖腺等）に対する幅広い作用をもつことから、CRFはこれらの部位における数々の疾患の原因物質であると考えられており、その研究が盛んに行われている。現在、CRFの分泌異常がその病態に関わっていると考えられる疾患としては、たとえばうつ病、摂食障害、アルツハイマー病、分裂病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、そう病、心身症、老年痴呆、パニック障害、脳卒中、炎症、肥満〔アナルズ・オブ・ザ・ニューヨーク・アカデミー・オブ・サイエンス 780, 96 (1996)、トレンズ・イン・ファーマコロジカル・サイエンス 17, 166 (1996)〕、ジルデラツレーット病〔バイオロジカル・サイキアトリー 39, 776 (1996)〕、アルコール依存〔ニューロサイコファーマコロジー 15, 288 (1996)〕、更年期障害〔メタボリズム 45, 351 (1996)〕、月経前症候群〔ジャーナル・オブ・エンドクリノロジー・アンド・メタボリズム 71, 1158 (1996)〕等が知られている。これら一連の疾患にはCRFの関与が指摘されており、CRF受容体を阻害することによりCRFの働きを抑制するCRF受容体アンタゴニストがこれらの疾患を含む疾患の根本的な治療薬、すなわち抗炎症薬、心循環器系薬、免疫賦活薬、免疫抑制薬、ICU（集中治療室）治療患者の病態改善や上記中枢神経系疾患に対する治療薬として有効であることは想像に難くない〔アナルズ・オブ・ザ・ニューヨーク・アカデミー・オブ・サイエンス 780, 36 (1996)〕。つまり上記疾患の治療薬開発のためには優れたCRF受容体拮抗作用を有する化合物の創製が急務である。

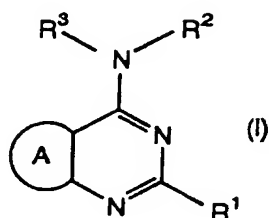
これに関し、既にヒトや他の哺乳類のCRFのアミノ酸配列の一部を改変または省略したペプチド型のCRF受容体アンタゴニストが合成され、そのACTH放出抑制作用や抗不安作用〔サイエンス 224, 889 (1984)、ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティクス 269, 564 (1994)、ブレイン・リサーチ・レビューズ 15, 71 (1990)〕が報告されていたが、ペプチド誘導体は生体内での化学的安定性や経口吸収性、生体利用率や脳内移行性といった薬物動態学的観点からみて、医薬品としての利用は望めなかった。ところが最近、非ペプチド型のCRF受容体アンタゴニストがいくつか報告された。たとえばWO95/10506号に記載のアニリノピリミジン化合物、WO95/34563号に記載のピラゾロピリジン化合物、WO94/13661号に記載のピラゾール化合物、WO94/13643号に記載のピラゾールならびにピラゾロピリミジン化合物、WO94/13644号に記載のアミノピラゾール、WO94/13677号に記載のピラゾロピリミジン化合物、WO94/13676号に記載のピロロピリミジン化合物、EP-659747、EP-611766に記載のチアゾール化合物、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー 39, 4358 (1996)に記載のアニリノピリミジン化合物、ibid. 39, 4354 (1996)に記載のアニリノトリアジン化合物、WO97/29110号に記載のチエノピリミジン化合物等がそれに該当する。これらのうちピロロピリミジン化合物については動物実験において、イン・ビボでのACTH放出抑制作用、抗不安作用、解熱作用等が報告〔ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー 309, 195 (1996)、プロシーディングズ・イン・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス U. S. A 93, 10477 (1996)〕されており、非ペプチド型CRF受容体アンタゴニストの医薬品としての可能性を示唆するものとなっている。

発明の開示

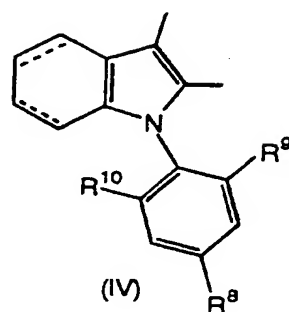
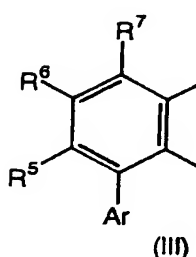
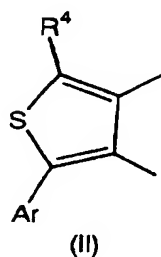
本発明者らはそのCRF受容体阻害能力においてすぐれた化合物を見出すべく

鋭意研究を重ねた結果、後記一般式 (I) に示される新規縮合ピリミジン化合物が上記目的を達成できることを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明は、(I)一般式 (I)



(式中、環Aは式 (II)、式 (III) または式 (IV))



により表されるチエノピリミジン誘導体、キナゾリン誘導体およびピリミドインドール誘導体の縮合チオフェン環、縮合ベンゼン環および縮合インドール環部を表す。

環Aが式 (II) または式 (III) で示される場合において、

R¹ は水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、スルフヒドリル、またはアルキルチオを示し、

R² および R³ は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル

ル、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアリル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアリル、アルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいは R^2 および R^3 は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示し、

Ar は芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、ヒドロキシアリル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアリル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルおよびニトロから選ばれる同一または異なる置換基を1～3個有するか、若しくは置換基を有しないアリールまたはヘテロアリールを示し、

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アシル、アリール、ヘテロアリール、アルキルチオ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアリル、アルコキシアリル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはニトロを示す。

また、環Aが式(IV)で示される場合において、

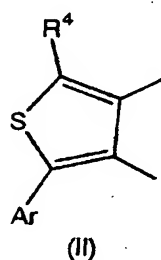
R^1 は水素、アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを示し、 R^2 および R^3 は同一または異なって、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアリル、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアリル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアリルまたはアルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいは R^2 および R^3 は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示し、

R^6 はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアリル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアリルまたはニトロを示し、

R⁹ および R¹⁰ は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキルまたはニトロを示す。

式中の点線で表される結合は一重結合または二重結合であることを示す。) により表される縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物、

(2)一般式 (I) において、環 A が式 (II)

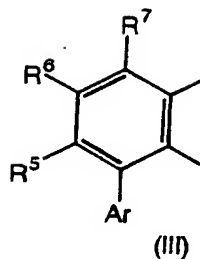


(式中、R⁴ は水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アシル、アリール、ヘテロアリール、アルキルチオ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはニトロを示し、

Ar は芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルおよびニトロから選ばれる同一または異なる置換基を 1~3 個有するか、若しくは置換基を有しないアリールまたはヘテロアリールを示す。)

により表される上記(1)記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物、

(3)一般式 (I) において、環 A が式 (III)

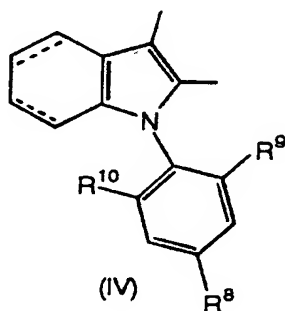


(式中、 R^5 、 R^6 および R^7 は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アシル、アリール、ヘテロアリール、アルキルチオ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはニトロを示し、

Ar は芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルおよびニトロから選ばれる同一または異なる置換基を1～3個有するか、若しくは置換基を有しないアリールまたはヘテロアリールを示す。)

により表される上記(1)記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物、

(4)一般式 (I) において、環Aが式 (IV)



(式中、 R^8 はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキルまたはニトロを示し、

R^9 および R^{10} は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキルまたはニトロを示す。)

により表される上記(1)記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物、

(5)一般式 (I) において、環Aは式 (I I) または式 (I I I) を示し、

R^1 は炭素数 1 ~ 3 のアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、スルフヒドリルまたはアルキルチオを示し、

R^2 および R^3 は同一または異なって、それぞれアルキル、シクロアルキルアルキル、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルまたはアルキルチオアルキルを示し、

Ar は芳香環上に、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキルおよびジアルキルアミノから選ばれる同一または異なる置換基を 1 ~ 3 個有するフェニル、ピリジルまたはピリミジニルを示し、

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は同一または異なって、それぞれ水素、塩素、臭素、炭素数 1 ~ 3 のアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオまたはハロゲン化アルキルである上記(1)記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物、

(6)一般式 (I) において、環Aは式 (I I) または式 (I I I) を示し、

R^1 はメチル、メトキシ、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチルまたはスルフヒドリルを示し、

R^2 および R^3 は同一または異なって、それぞれアルキル、シクロアルキルア

ルキル、アルコキシアルキルまたはアルキルチオアルキルを示し、

Arはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキルおよびジアルキルアミノから選ばれる同一または異なる置換基を2～3個有するフェニル、ピリジル、ピリミジニルを示し、

R⁴、R⁵ およびR⁷ は同一または異なって、それぞれ水素、塩素、臭素、炭素数1～3のアルキル、メトキシまたはトリフルオロメチルを示し、

R⁵ は水素である上記(1)記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物、

(7)一般式(I)において、環Aは式(II)または式(III)を示し、

R¹ はメチルまたはメトキシを示し、

R² およびR³ の組み合わせがエチルとブチル、またはシクロプロピルメチルとプロピルであるか、あるいはR² およびR³ はともに2-メトキシエチル、エチル、プロピルまたはブチルを示し、

Arは塩素、臭素、炭素数1～3のアルキル、メトキシ、トリフルオロメチル、ジメチルアミノから選ばれる同一または異なる置換基を3個有する2, 4, 6-トリ置換フェニルを示し、

R⁴、R⁶ およびR⁷ は同一または異なって、それぞれ水素、メチル、塩素を示し、R⁵ は水素である上記(1)記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物、

(8)一般式(I)において、環Aは式(IV)を示し、

R¹ はアルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを示し、

R² およびR³ は同一または異なって、それぞれアルキル、シクロアルキルアルキル、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキルまたはアルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいはR² およびR³ は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示し、

R⁸ はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキルまたはニトロを示し、

R⁹ および R¹⁰ は同一または異なって、それぞれハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキルまたはニトロを示し、

式中の点線で表される結合は一重結合または二重結合である上記(1)記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物、

(9)一般式 (I) において、環 A は式 (IV) を示し、

R¹ はメチル、エチル、プロピル、フェニル、ピリジル、チエニルまたはフリルを示し、

R² および R³ は同一または異なって、それぞれアルキル、シクロアルキルアルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、カルボキシアルキルまたはアルコキシカルボニルアルキルを示し、

R⁸ は塩素、臭素、炭素数 1～3 のアルキル、アルコキシまたはハロゲン化アルキルを示し、

R⁹ および R¹⁰ は同一または異なって、それぞれ塩素、臭素、炭素数 1～3 のアルキル、アルコキシまたはハロゲン化アルキルを示し、

式中の点線で表される結合は一重結合または二重結合である上記(1)記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物、

(10)一般式 (I) において、環 A は式 (IV) を示し、

R¹ はメチルを示し、

R² および R³ の組み合わせがエチルとブチル、またはシクロプロピルメチルとプロピルであるか、あるいは R² および R³ はともに 2-メトキシエチル、エチル、プロピルまたはブチルを示し、

R⁸ は塩素、臭素、メチル、イソプロピル、メトキシまたはトリフルオロメチ

ルを示し、

R⁹ および R¹⁰ は同一または異なって、それぞれ塩素、臭素、メチル、メトキシまたはトリフルオロメチルを示し、

式中の点線で表される結合は一重結合または二重結合である上記(1)記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物、

(1)以下の化合物群から選ばれる上記(1)記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容されうる塩またはその水和物。

4 - (N-ブチル-N-エチルアミノ) - 2, 5 - ジメチル - 7 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) チエノ [3, 4 - d] ピリミジン、

4 - ビス (2 - メトキシエチル) アミノ - 2, 5 - ジメチル - 7 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) チエノ [3, 4 - d] ピリミジン、

4 - (N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ) - 2, 5 - ジメチル - 7 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) チエノ [3, 4 - d] ピリミジン、

4 - (N-ブチル-N-エチルアミノ) - 2 - メチル - 7 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) チエノ [3, 4 - d] ピリミジン、

4 - (N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ) - 2 - メチル - 7 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) チエノ [3, 4 - d] ピリミジン、

4 - (N-ブチル-N-エチルアミノ) - 6 - クロロ - 2 - メチル - 8 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) キナゾリン、

4 - (N-ブチル-N-エチルアミノ) - 2 - メチル - 8 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) キナゾリン、

4 - ビス (2 - メトキシエチル) アミノ - 6 - クロロ - 2 - メチル - 8 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) キナゾリン、

6 - クロロ - 4 - (N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ) - 2 - メチル - 8 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) キナゾリン、

6 - クロロ - 4 - ジエチルアミノ - 2 - メチル - 8 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) キナゾリン、

4 - (N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ) - 2 - メチル - 8 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) キナゾリン、

4 - ビス (2 - メトキシエチル) アミノ - 2 - メチル - 8 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) キナゾリン、

4 - ジプロピルアミノ - 2 - メチル - 8 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) キナゾリン、

4 - ジブチルアミノ - 2 - メチル - 8 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) キナゾリン、

6 - クロロ - 4 - (N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ) - 2 - メトキシ - 8 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) キナゾリン、

4 - (N-ブチル-N-エチルアミノ) - 6 - クロロ - 2 - メトキシ - 8 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) キナゾリン、

4 - (N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ) - 2 - メトキシ - 8 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) キナゾリン、

4 - (N-ブチル-N-エチルアミノ) - 2 - メトキシ - 8 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) キナゾリン、

4 - (N-ブチル-N-エチルアミノ) - 5, 6, 7, 8 - テトラハイドロ - 2 - メチル - 9 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 9H-ピリミド [4, 5-b] インドール、

4 - (N-ブチル-N-エチルアミノ) - 2 - メチル - 9 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 9H-ピリミド [4, 5-b] インドール、

4 - ビス (2 - メトキシエチル) アミノ - 5, 6, 7, 8 - テトラハイドロ - 2 - メチル - 9 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 9H-ピリミド [4, 5-b] インドール、

4 - ビス (2 - メトキシエチル) アミノ - 2 - メチル - 9 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 9H-ピリミド [4, 5-b] インドール、

4 - (N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ) - 5, 6, 7, 8 -

テトラハイドロ-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール、および

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール
(12)上記(1)記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物を含有する医薬、

(13)上記(1)記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物を含有するCRF受容体アンタゴニスト、および

(14)上記(1)記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物と製薬上許容しうる担体を含有する医薬組成物に関する。

以下、本発明を詳細に説明する。

一般式(I)における各記号の定義は以下の通りである。

R¹におけるアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル等の炭素数1~5の直鎖または分枝鎖状のアルキル基を示し、特にメチルが好ましい。シクロアルキルアルキルとは炭素数1~4のアルキルの末端に炭素数3~8の環状アルキルが置換したものを示し、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル等が挙げられる。シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の炭素数3~8の環状アルキル基を表す。アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等の炭素数1~4のアルコキシを表す。アルキルアミノとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数1~5の直鎖または分枝鎖状のアルキル基もしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3~8のシクロアルキル基を1つ持つモノアルキルアミノ基を示し、たとえばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、シクロプロピルアミノ、シクロヘキシルアミノ等が挙げられる。ジアルキルアミノとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブ

チル、イソブチル等の炭素数1～5の直鎖または分枝鎖状のアルキル基もしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3～8のシクロアルキル基から選ばれる同一または異なるアルキル基を2つ持つジアルキルアミノ基を示し、たとえばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノなどが挙げられる。ハロゲン化アルキルとは1～3個のハロゲンが置換した炭素数1～5のアルキル基を示し、たとえばクロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。アラルキルとはアリールが炭素数1～5のアルキルに置換したものであって、たとえばベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル等を示す。またアリールに置換基を有するたとえば4-メチルベンジル等も含まれる。アルコキシアルキルとは炭素数1～4のアルキルに炭素数1～4のアルコキシが置換したものを示し、メトキシメチル、2-メトキシエチル、エトキシメチル、2-エトキシエチル等が挙げられる。ヒドロキシアルキルとはヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル等、炭素数1～5のアルキル基に水酸基が結合したものを示す。アリールとは置換基を有してもよいフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等を示す。置換基としては、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アシル、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ等が挙げられる。ここで、アルキル、アルコキシは前記と同義であり、ハロゲンとはフッ素、塩素、臭素を示し、アシルとはアセチル、プロピオニル、ベンゾイル等を示す。ヘテロアリールとは2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピラジニル等を示す。ハロゲンとはフッ素、塩素、臭素を示す。アルキルチオとはメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ等の炭素数1～4のアルキルチオを示す。

R² および R³ においてアルキルとは炭素数1～10、好ましくは炭素数1～5の直鎖状または分枝鎖状のアルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イ

ソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等を表し、エチル、プロピル、ブチルが好ましい。シクロアルキルアルキルとは炭素数1~4のアルキルの末端に炭素数3~8の環状アルキルが置換したものを示し、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル等が挙げられる。シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の炭素数3~8の環状アルキル基を示す。アリールとはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等を示す。ヘテロアリールとは2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピラジニル等を示す。ヒドロキシアルキルとはヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル等炭素数1~5のアルキル基に水酸基が結合したものを表す。アラルキルとはアリールが炭素数1~5のアルキルに置換したものであって、たとえばベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル等を示す。またアリールに置換基を有する4-メチルベンジル等も含まれる。ヘテロアリールアルキルとはピリジルメチル、ピリジリエチル、フリリエチル、フリルメチル、チエニルメチル、チエニリエチル等を示す。アシルとはアセチル、プロピオニル、ブチリル等の炭素数2~5のアルカノイルを示す。アルコキシアルキルとは炭素数1~4のアルキルに炭素数1~4のアルコキシが置換したものを示し、メトキシメチル、2-メトキシエチル、エトキシメチル、2-エトキシエチル等が挙げられ、2-メトキシエチルが好ましい。アルキルチオアルキルとは炭素数1~4のアルキルに炭素数1~4のアルキルチオが置換したものを示し、メチルチオメチル、2-メチルチオエチル等が挙げられる。アミノアルキルとは炭素数1~4のアルキルにアミノが置換したものを示し、2-アミノエチル、3-アミノプロピル等が挙げられる。アルキルアミノアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数1~5の直鎖または分枝鎖状のアルキルもしくはシクロプロピル、シクロブチル、シ

クロベンチル、シクロヘキシルなどの炭素数 3～8 のシクロアルキルを 1 つ持つモノアルキルアミノ基が炭素数 1～5 のアルキルに結合したもの、たとえば 2-メチルアミノエチル、3-メチルアミノプロピル、3-エチルアミノプロピル等を示す。ジアルキルアミノアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数 1～5 の直鎖または分枝鎖状のアルキル基もしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシルなどの炭素数 3～8 のシクロアルキルから選ばれる同一または異なるアルキルを 2 つ持つジアルキルアミノ基が炭素数 1～5 のアルキル基に結合したもの、またはピペリジノ、1-ピロリジニル等のように 2 つの置換基が結合して隣接する窒素原子と共に環員数 4～6 の環を形成したジアルキルアミノ基が炭素数 2～3 のアルキル基に結合したもの、たとえば、2-ジメチルアミノエチル、2-(N-エチル-N-メチルアミノ)エチル、2-ピペリジノエチル等を示す。カルボキシアルキルとはカルボキシメチル、2-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル等の炭素数 1～3 のアルキルにカルボキシ基が結合したものを表し、2-カルボキシエチルが好ましい。アルコキシカルボニルアルキルとはそのアルキル部として炭素数 1～3 のアルキルを有するものであってメトキシカルボニルメチル、2-メトキシカルボニルメチル、3-メトキシカルボニルプロピル、エトキシカルボニルメチル、2-エトキシカルボニルエチル、3-エトキシカルボニルプロピル等を示す。

また R^2 および R^3 が結合して隣接する窒素原子とともに形成する環とは 1-アジリジノ、ピペリジノ、1-ピロリジニル、1-ピペラジニル、4-メチル-1-ピペラジニル、モルホリノ等を表す。

R^2 および R^3 の組み合わせはプロピルとプロピル、ブチルとブチル、ブチルとエチル、シクロプロピルメチルとプロピルが好ましく、とりわけブチルとエチルまたはシクロプロピルメチルとプロピルの組み合わせが特に好ましい。

A r においてアリールとはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等を指し、フェニルが好ましい。ヘテロアリールとは、2-ピリジル、3-ピリジル、4-

ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピラジニル等を示す。Ar上の置換基においてハロゲンとはフッ素、塩素、臭素を示す。アルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルのように炭素数1~5の直鎖または分枝鎖状アルキルを示し、メチル、イソプロピルが好ましい。アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等の炭素数1~4のアルコキシを示す。ハロゲン化アルキルとは1~3個のハロゲンが置換した炭素数1~5のアルキル基を示し、たとえばクロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。アルキルチオとはメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ等の炭素数1~4のアルキルチオを示す。ヒドロキシアルキルとはヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル等炭素数1~5のアルキル基に水酸基が結合したものを示す。アシルとはアセチル、プロピオニル、ブチリル等の炭素数2~5のアルカノイルを示す。アルキルアミノとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数1~5までの直鎖または分枝鎖状アルキル基もしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3~8のシクロアルキル基を1つ持つモノアルキルアミノ基を示し、たとえばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、シクロプロピルアミノ、シクロヘキシルアミノ等が挙げられる。ジアルキルアミノとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数1~5の直鎖または分枝鎖状アルキル基もしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3~8のシクロアルキル基から選ばれる同一または異なるアルキル基を2つ持つジアルキルアミノ基を示し、たとえばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノなどが挙げられる。アルコキシアルキルとは炭素数1~4のアルキルに炭素数1~4のアルコキシが置換したものを示し、メトキシメチル、2-メトキシエチル、エトキシメチル、2-エトキシエチル等が挙げられる。アミノアル

キルとは炭素数1～4のアルキルにアミノが置換したものを示し、2-アミノエチル、3-アミノプロピル等が挙げられる。アルキルアミノアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数1～5までの直鎖または分枝鎖状アルキル基もしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3～8のシクロアルキル基を1つ持つモノアルキルアミノ基が炭素数1～5のアルキル基に結合したもの、たとえば2-メチルアミノエチル、3-メチルアミノプロピル、3-エチルアミノプロピル等を示す。ジアルキルアミノアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数1～5の直鎖または分枝鎖状アルキル基もしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3～8のシクロアルキル基から選ばれる同一または異なるアルキル基を2つ持つジアルキルアミノ基が炭素数1～5のアルキル基に結合したもの、たとえば2-ジメチルアミノエチル、2-(N-エチル-N-メチルアミノ)エチル等を示す。

これらの置換基とアリール、ヘテロアリールを組み合わせたArとしては2, 4, 6-トリメチルフェニル、2-メチル-4-イソプロピルフェニル、2, 6-ジメチル-4-イソプロピルフェニル、2, 6-ジメチル-4-ジメチルアミノフェニル、2, 6-ジメチル-4-クロロフェニル、5-アセチルチオフェン-2-イル、5-イソプロピルチオフェン-2-イル、2, 4, 6-トリメチルピリジン-3-イル、2, 4, 6-トリメチルピリミジン-5-イルが好ましく、特に2, 4, 6-トリメチルフェニル、2, 6-ジメチル-4-イソプロピルフェニル、2, 4, 6-トリメチルピリジン-3-イル、2, 4, 6-トリメチルピリミジン-5-イルが好ましい。

R⁴、R⁵、R⁶ およびR⁷ において、ハロゲンとはフッ素、塩素、臭素を示す。アルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルのように炭素鎖1～5の直鎖または分枝鎖状アルキルを示す。シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の炭素数3～8の環状アルキ

ル基を表す。アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等の炭素数1～4のアルコキシを示す。アシルとはアセチル、プロピオニル、ブチリル等の炭素数2～5のアルカノイルを示す。アリールとはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等を示す。ヘテロアリールとは2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピラジニル等を示す。アルキルチオとはメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ等の炭素数1～4のアルキルチオを示す。ハロゲン化アルキルとは1～3個のハロゲンが置換した炭素数1～5のアルキル基を示し、たとえばクロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。ヒドロキシアリルとはヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル等炭素数1～5のアルキル基に水酸基が結合したものを表す。アルコキシアリルとは炭素数1～4のアルキルに炭素数1～4のアルコキシが置換したものを示し、メトキシメチル、2-メトキシエチル、エトキシメチル、2-エトキシエチル等が挙げられる。アルキルアミノアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数1～5の直鎖または分枝鎖状アルキル基もしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3～8のシクロアルキル基を1つ持つモノアルキルアミノ基が炭素数1～5のアルキル基に結合したものでたとえば2-メチルアミノエチル、3-メチルアミノプロピル、3-エチルアミノプロピル等を示す。ジアルキルアミノアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数1～5の直鎖または分枝鎖状アルキル基もしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3～8のシクロアルキル基から選ばれる同一または異なるアルキル基を2つ持つジアルキルアミノ基が炭素数1～5のアルキル基に結合したもので、たとえば2-ジメチルアミノエチル、2-(N-エチル-N-メチルアミノ)エチル等を示す。

R^8 、 R^9 および R^{10} におけるハロゲンとは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素を示し、塩素、臭素が好ましい。アルキルとは炭素数 1～5、好ましくは炭素数 1～3 の直鎖状または分枝鎖状アルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第 2 級ブチル、第 3 級ブチル、ペンチル等を示し、メチル、イソプロピルが好ましい。アルコキシとは炭素数 1～6 の直鎖状または分枝鎖状のアルコキシであって、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第 2 級ブトキシ、第 3 級ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等を示し、メトキシが好ましい。ハロゲン化アルキルとはたとえばクロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルなどのように炭素数 1～3 のアルキルに 1～3 個のハロゲンが置換したものであり、ハロゲンとしては塩素、フッ素が好ましく、ハロゲン化アルキルとしてはトリフルオロメチルが特に好ましい。アルキルチオとはメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオを表し、特にメチルチオが好ましい。ヒドロキシアリルとはヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル等炭素数 1～3 のアルキルに水酸基が結合したものを表し、1-または 2-ヒドロキシエチルが好ましい。アシルとはアセチル、プロピオニル、ベンゾイルなどを表す。アルキルアミノとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数 1～4 の直鎖状または分枝鎖状アルキルもしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数 3～6 のシクロアルキルを 1 つ持つモノアルキルアミノ基を示す。ジアルキルアミノとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数 1～4 までの直鎖状または分枝鎖状アルキルもしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数 3～6 のシクロアルキルから選ばれる同一または異なるアルキルを 2 つ持つかまたはアジリジノ、ピペリジノ、1-ピロリジニル等のように 2 つの置換基が結合して隣接する窒素原子と共に環員数 3～6

の環を形成したジアルキルアミノを示す。アルコシアルキルとはそのアルキル部として炭素数 1～3 のアルキルを有するものであってメトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル等を示す。

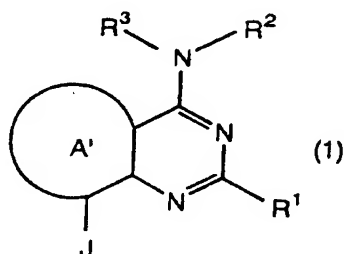
本発明において医薬上許容しうる塩とは塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸などの無機酸との塩、酢酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、フマル酸などの有機酸との塩があげられる。また、本発明化合物は結晶化を目的としてシュウ酸塩とすることもできる。さらに、水和物（1 水和物、2 水和物、1／2 水和物、3 水和物など）も含まれる。

本化合物（I）が不斉原子を含む場合には、ラセミ混合物または光学活性体の形で得ることができ、さらに少なくとも 2 個の不斉原子を有する場合には個々のジアステレオマーまたはそれらの混合物として得られる。本発明はこれらの混合物および個々の異性体をも包含する。また本発明は立体異性体をも包含する。

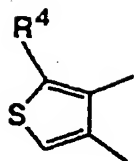
以下に、環 A が式（I I）または（I I I）である場合の一般式（I）で表される化合物の合成方法を記載する。

方法 1：一般式（I）の化合物の合成方法

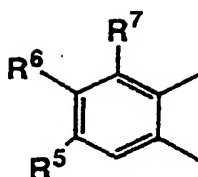
一般式（I）



[式中、環 A' は式（2）または（3）



(2)



(3)

で表される縮合チオフェン環または縮合ベンゼン環を表し、Jはヨウ素、臭素を表す。その他の各記号は前記と同義である。]

で表される化合物と一般式(4)

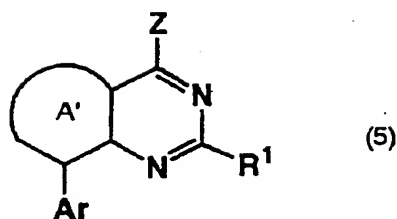


(式中、Arは前記と同義であり、Wはトリメチルスタニル、トリブチルスタニル、ジヒドロキシボリル、ジエチルボリル、カテコールボリル等を表す。)

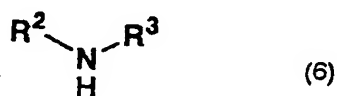
で表される化合物とを触媒としてパラジウム錯体(テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、テトラキストリブチルホスフィンパラジウム等)を用い、無機塩基(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウムまたはこれらの水溶液等)または有機塩基(トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、反応を阻害しない溶媒(水、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、キシレンまたはこれらの任意の混合溶媒)中、室温から170℃に1時間から10日間保つことにより一般式(I)で表される化合物が得られる。

方法2：一般式(I)の化合物の合成方法

一般式(I)中、R'が水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルチオである化合物は、一般式(5)



(式中、Zは塩素、臭素、ヨウ素、メチルチオ、エチルチオ、パラトルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等の脱離基を、R¹は水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルチオを表し、他の記号は前記と同義である。)で表される化合物と一般式(6)

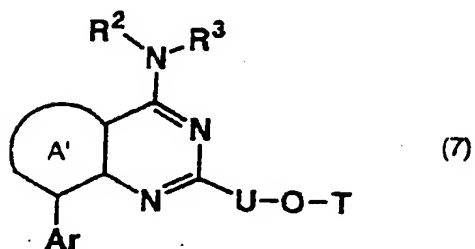


(式中、各記号は前記と同義である。)

で表される化合物またはその酸付加塩を反応を阻害しない溶媒(エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、キシレン、メシチレン、トルエンまたはこれらの任意の混合溶媒等)中、無機塩基(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等)または有機塩基(トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、室温から190℃に1~2.4時間反応させることによって得ることができる。

方法3：一般式(I)の化合物の合成方法

一般式 (I) 中、 R^1 がヒドロキシアルキルである化合物は一般式 (7)

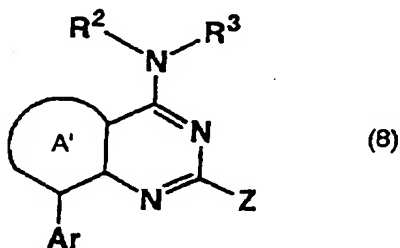


(式中、Uは炭素数1～5のアルキルを、Tはアセチル、ベンゾイル、ベンジル、p-メトキシベンジル、メトキシメチル、エトキシメチル、テトラヒドロピラニル、t-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、トリフェニルメチル等を表し、その他の記号については前記と同義である。)

で表される化合物を適当な溶媒 (エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、水、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、ジメチルスルホキシド等) 中、接触水素添加、酸加水分解、アルカリ加水分解、フッ素アニオンによる求核置換反応等から選ばれる適当な反応を、室温から190℃で1～24時間行ってTを除去することにより得ることができる。

方法4：一般式 (I) の化合物の合成方法

一般式 (I) 中、 R^1 がアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオである化合物は一般式 (8)

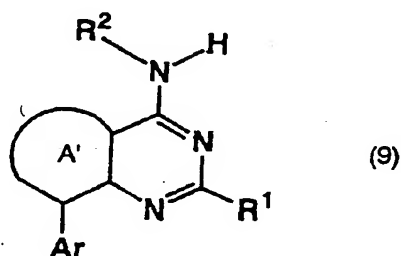


(式中、各記号は前記と同義である。)

で表される化合物と、例えばアルコール、アルコラート、アンモニア、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アルカンチオール、アルカンチオラート、水酸化ナトリウム、硫化水素または硫化ナトリウム、水硫化ナトリウム、硫化カリウム、水硫化カリウム等を反応を阻害しない溶媒（エタノール、ジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、水、ジメチルスルホキシド等）中、 -20°C から 190°C で反応させることによって得ることができる。

方法5：一般式（I）の化合物の合成方法

一般式（I）中、 R^3 がアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルである化合物は、一般式（9）



（式中、各記号は前記と同義である。）

で表される化合物と一般式（10）



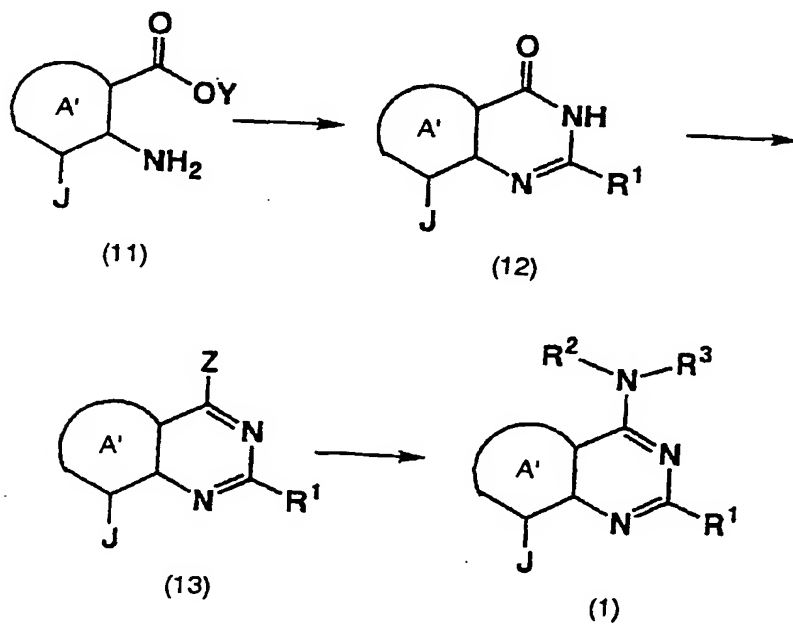
（式中、Xは塩素、臭素、ヨウ素、パラトルエンスルホンイルオキシ、メタンスルホンイルオキシ、トリフオロメタンスルホンイルオキシ等の脱離基を、 R^3 はアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキ

シアシル、アルコキシカルボニルアルキルを表す。)で表される化合物とを反応を阻害しない溶媒(エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、キシレン、メシチレン、トルエンまたはこれらの任意の混合溶媒等)中、無機塩基(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等)または有機塩基(トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、室温から170℃に1~24時間保つことによって得ることができる。

方法6: 一般式(1)の化合物の合成方法

一般式(1)中、R¹が水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ジアシルアミノ、ハロゲン化アルキル、アラルキル、アルコシアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルチオである化合物は以下の反応式1に従い合成できる。

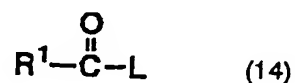
反応式 1



(式中、Yは水素またはメチル、エチル等のアルキルを表し、他の記号は前記と同義である。)

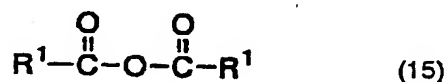
(1) 反応式1においてR¹がアルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、アリール、ヘテロアリールである一般式(12)の化合物は次のようにして合成できる。

一般式(11)中、Yが水素である化合物と一般式(14)



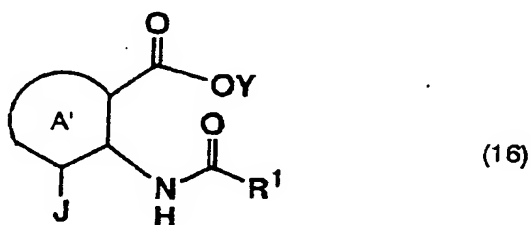
(式中、Lはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素のハロゲン、またはメトキシ、エトキシ等のアルコキシ等を、R¹はアルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、アリール、ヘテロアリールを表す。)

または一般式(15)



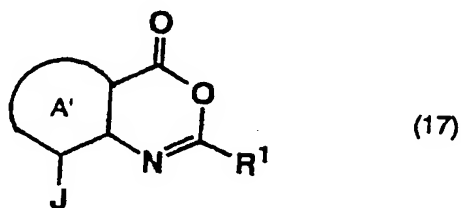
(式中、R¹は前記と同義である。)

で表される化合物とを適当な溶媒(テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、キシレン、メシチレン、トルエン、ピリジンまたはこれらの任意の混合溶媒等)中、もしくは溶媒を用いずに室温から170℃で1~24時間反応を行うことにより一般式(16)



(式中、各記号は前記と同義である。)

で表される化合物を得る。得られた一般式(16)の化合物を無水酢酸等と室温から170℃で1～24時間反応させることにより、一般式(17)



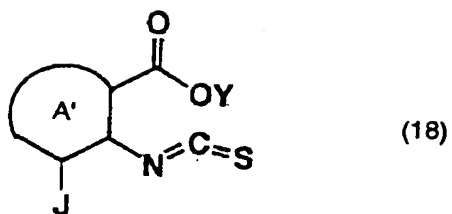
(式中、各記号は前記と同義である。)

で表される化合物を得る。さらに一般式(17)の化合物を適当な溶媒(エタノール、メタノール、水等)中、アンモニアと室温から100℃で1～24時間保つことにより一般式(12)中、R¹がアルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、アリアル、ヘテロアリアルである化合物が得られる。

(2) 反応式1においてR¹が水素である一般式(12)の化合物は、例えばYが水素である一般式(11)の化合物をホルムアミド中、100℃から250℃で1～24時間保つことによって得ることができる。

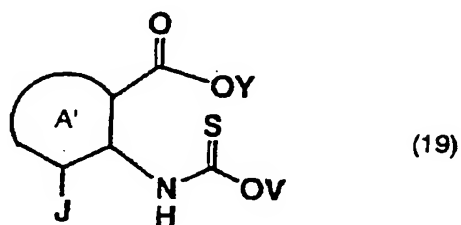
(3) 反応式1においてR¹がアルコキシ、ジアルキルアミノ、アルキルチオである一般式(12)の化合物は例えば次の方法によって合成できる。

一般式(11)中、Yがメチル、エチルなどのアルキルである化合物に対し、無機塩基(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム等)または有機塩基(トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、適当な溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロエタン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、酢酸エチル、ヘキサン、ジエチルエーテル等)中、チオホスゲン等を反応させて一般式(18)



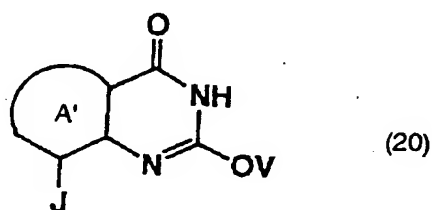
(式中、各記号は前記と同義である。)

で表される化合物を得る。得られた一般式(18)の化合物を適当なアルコール(エタノール、メタノール、プロパノール等)中、加熱還流下1~24時間保つことにより一般式(19)



(式中、Vはメチル、エチル、プロピル等を表す。他の各記号は前記と同義である。)

で表される化合物を得る。得られた一般式(19)の化合物に対し、適当な溶媒(エタノール、メタノール、水等)中、アンモニアを室温から100℃で1時間から1週間反応させることにより一般式(20)



(式中、各記号は前記と同義である。)

で表される化合物が得られる。さらに一般式(20)の化合物に対し、例えばア

ルコール、アルコラート、ジアルキルアミン、アルカンチオール、アルカンチオラート等を反応を阻害しない溶媒（エタノール、ジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、水、ジメチルスルホキシド等）中、 -20°C から 190°C で反応させることにより一般式（12）中、 R^1 がアルコキシ、ジアルキルアミノ、アルキルチオである化合物が得られる。

（4）反応式1において一般式（13）の化合物は一般式（12）の化合物にハロゲン化、アルキルチオ化、スルホニル化等を行うことによって得られる。

ハロゲン化はオキシ塩化リン、五塩化リン、塩化スルフリル、塩化チオニル、塩化オキザリル等のハロゲン化試薬を単独もしくは2つ以上組み合わせて用い、室温から 150°C に1～30時間保つことによって行える。アルキルチオ化は適当な硫化試薬、例えばローソン試薬などを用いて反応を阻害しない溶媒（トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、キシレンまたはこれらの任意の混合溶媒等）中、室温から 170°C で1～24時間反応を行った後にアルキル化試薬（ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、臭化メチル等）を反応を阻害しない溶媒（トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、キシレンまたはこれらの任意の混合溶媒等）中、室温から 170°C で1～24時間作用させることによって行える。またスルホニル化は適当なスルホニル化試薬（p-トルエンスルホニルクロライド、メタンスルホニルクロライド、トリフルオロメタンスルホニルクロライド等）を用いてトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの適当な塩基存在化、反応を阻害しない溶媒（トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、キシレンまたはこれらの任意の混合溶媒等）中、室温から 150°C に1～24時間保つことにより行える。

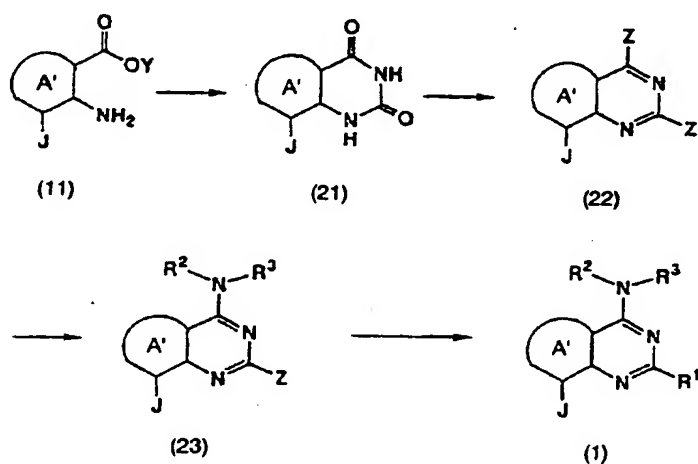
（5）一般式（1）の化合物は、一般式（13）の化合物と前記一般式（6）の化合物またはその酸付加塩を反応を阻害しない溶媒（エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、キシレン、メシチレン、トルエンまたはこれらの任意の混合溶媒等）中、

無機塩基（炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等）または有機塩基（トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、室温から170℃に1～24時間保つことによって得ることができる。

方法7：一般式(1)の化合物の合成方法

一般式(1)中、R¹がアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオである化合物は以下に示す反応式2の方法によっても合成できる。

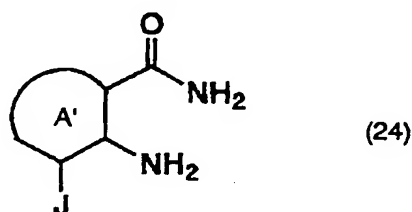
反应式 2



(式中、各記号は前記と同義である。)

(1) 反応式 2 において一般式 (21) で表される化合物は、例えば一般式 (11) の化合物と尿素、シアン酸ナトリウム、シアン酸カリウム等を適当な溶媒（メタノール、エタノール、水、酢酸、塩酸中、またはこれらの任意の混合溶媒等）中、もしくは溶媒を用いずに室温から 150℃で 1 時間から 1 週間保つことによって得ることができる。

(2) 反応式 2 において一般式 (2 1) で表される化合物は以下に示す方法によっても得ることができる。すなわち一般式 (1 1) の化合物から常法を用いて、例えば一般式 (1 1) 中、Y がメチル、エチル等である化合物を適当な溶媒（エタノール、メタノール、水、ジオキサン等もしくはそれらの任意の混合溶媒）中、アンモニアと室温から 1 0 0 °C で 1 時間から 1 週間保つことにより、もしくは Y が水素である化合物を適当なハロゲン化試薬、例えば五塩化リン、オキシ塩化リン、塩化チオニル等と適当な溶媒中（トルエン、ベンゼン、塩化メチレン、キシレン等）または無溶媒で室温から 1 5 0 °C に 1 ~ 2 4 時間保つことにより得られた酸ハロゲン化物を適当な溶媒（エタノール、メタノール、水、ジオキサン、ベンゼン等、もしくはこれらの任意の混合溶媒）中アンモニアと室温から 1 0 0 °C に 1 時間から 1 週間保つことにより一般式 (2 4)



（式中の各記号は前記と同義である。）

で表される化合物とし、得られた一般式 (2 4) の化合物をクロロギ酸エチル、クロロギ酸メチル等と室温から加熱還流下、1 ~ 2 4 時間保つことで一般式 (2 1) で表される化合物を得る。

(3) 反応式 2 において一般式 (2 2) で表される化合物は一般式 (2 1) の化合物を、一般式 (1 3) の化合物を合成する方法 6 (4) と同様の条件下、ハロゲン化、アルキルチオ化、スルホニル化等を行うことによって得ることができる。

(4) 反応式 2 において一般式 (2 3) で表される化合物は、一般式 (2 2) で表される化合物を前記一般式 (6) の化合物またはその酸付加塩を反応を阻害しない溶媒（エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、キシレン、メシチレン、トルエンま

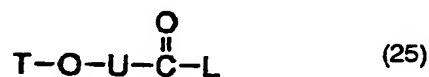
たはこれらの任意の混合溶媒等) 中、無機塩基 (炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム) または有機塩基 (トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン) 等の存在下、室温から 170℃ に 1 ~ 24 時間保つことによって得ることができる。

(5) 反応式 2 において一般式 (1) 中、R' がアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオである化合物は、一般式 (23) の化合物と、例えばアルコール、アルコラート、アミン、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アルカンチオール、アルカンチオラート、水酸化ナトリウム、硫化水素または硫化ナトリウム、水硫化ナトリウム、硫化カリウム、水硫化カリウム等を反応を阻害しない溶媒 (エタノール、ジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、水、ジメチルスルホキシド等) 中、-20℃ から 190℃ で反応させることによって得ることができる。

方法 8 : 一般式 (1) の化合物の合成方法

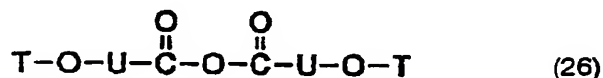
一般式 (1) 中、R' がヒドロキシアルキルである化合物は以下に示す方法によっても合成できる。

反応式 1 で示した一般式 (11) から一般式 (1) の化合物を合成する方法 6 (1) の一連の反応を、一般式 (14) または一般式 (15) で表される化合物の代わりに一般式 (25)



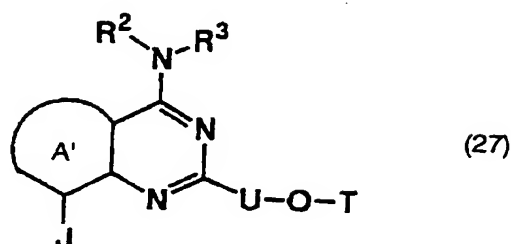
(式中、各記号は前記と同義である。)

または一般式 (26)



(式中、各記号は前記と同義である。)

で表される化合物を用いて行い、一般式(27)

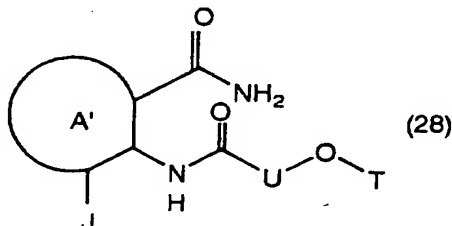


(式中、各記号は前記と同義である。)

で表される化合物を得る。

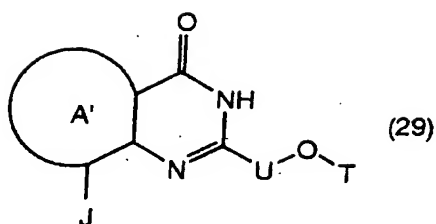
また一般式(27)の化合物は以下の方法によっても得ることができる。

一般式(24)の化合物を一般式(25)または一般式(26)の化合物と適当な溶媒(テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、キシレン、メシチレン、トルエン、ピリジン等もしくはこれらの任意の混合溶媒)中、室温から170℃に1~24時間保つことにより、一般式(28)



(式中、各記号は前記と同義である。)

で表される化合物を得る。一般式(28)の化合物を適当な溶媒(アセトニトリル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、キシレン、メシチレン、トルエン、ピリジン等もしくはこれらの任意の混合溶媒)中で五塩化リン、オキシ塩化リン、塩酸、硫酸、パラトルエンスルホン酸等と室温から170℃で1~24時間保つことにより、一般式(29)

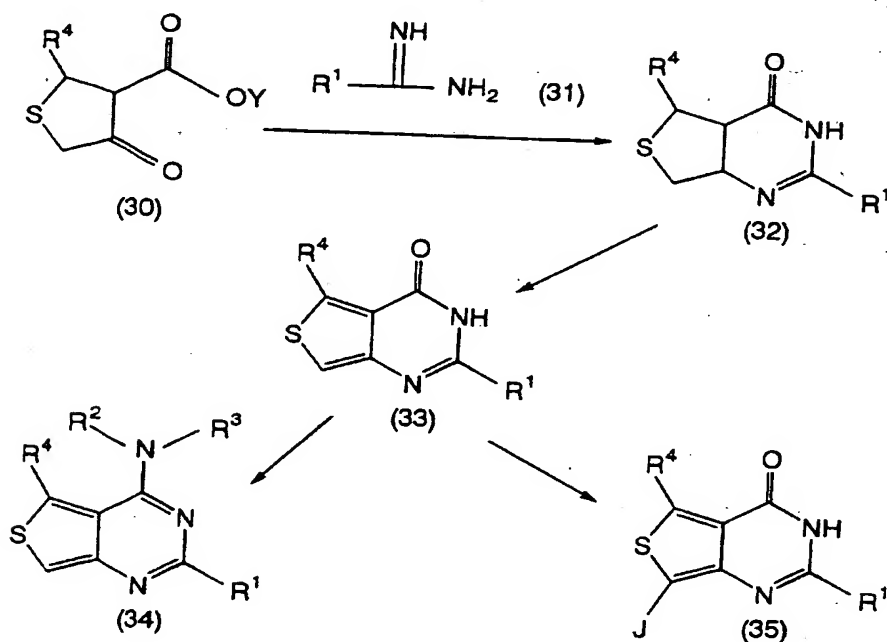


(式中、各記号は前記と同義である。)

で表される化合物を得る。一般式(29)の化合物を用いて反応式1の(12)から(1)を得る反応と同様の反応を行い、一般式(27)の化合物を得る。

得られた一般式(27)の化合物のTを方法3と同様の反応条件を用いて除去することによって、一般式(1)中、R¹がヒドロキシアルキルである化合物が得られる。

方法8-1：一般式(1)の化合物のうち、環A'が式(2)である化合物の合成方法



(式中、各記号は前記と同義である。)

(1) 一般式(30)の化合物を適当な溶媒(テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、キシレン、メシチレン、トルエン、ピリジン等もしくはこれらの任意の混合溶媒)中、一般式(31)の化合物またはその酸付加塩と無機塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)または有機塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等)の存在下もしくは非存在下、室温～170℃に1～24時間保つことにより、一般式(32)の化合物を得る。

(2) 一般式(32)の化合物を適当な溶媒(テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、キシレン、メシチレン、トルエン、ピリジン等もしくはこれらの任意の混合溶媒)中、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド、N-ヨードコハク酸イミド、臭素、塩素、一塩化ヨウ素等と0～170℃に1～24時間保つことにより、一般式(33)の化合物を得る。

(3) 一般式(33)の化合物を反応式1の式(12)から(1)を得る反応と同様の反応を行い、一般式(34)の化合物を得る。

(4) 一般式(34)の化合物を適当な溶媒(テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、酢酸、水等もしくはこれらの任意の混合溶媒)中、臭素、一塩化ヨウ素、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド、N-ヨードコハク酸イミド等のハロゲン化試薬と0～170℃に1～24時間保つことにより、一般式(1)の化合物のうち、環A'が式(2)である化合物を得る。

方法8-2: 一般式(1)の化合物のうち、環A'が式(2)である化合物の合成方法

(1) 一般式(33)の化合物を適当な溶媒(テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、酢酸、水等もしくはこれらの任意の混合溶媒)中、臭素、一塩化ヨウ素、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモ

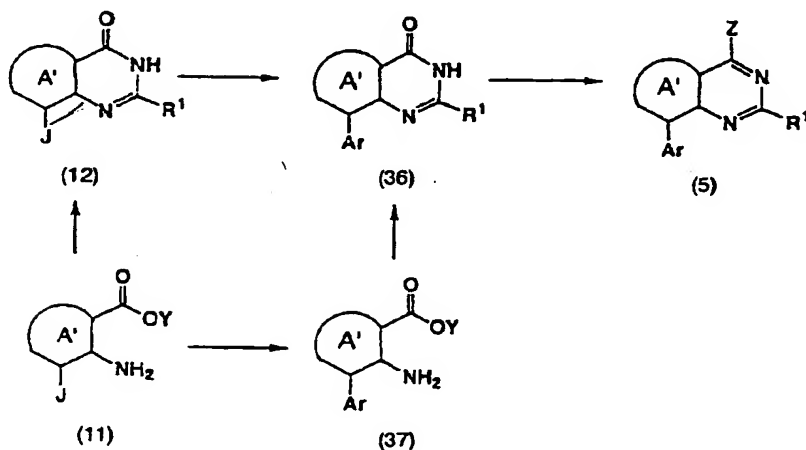
コハク酸イミド、N-ヨードコハク酸イミド等のハロゲン化試薬と0～170℃に1～24時間保つことにより、一般式(35)の化合物を得る。

(2) 一般式(35)の化合物を反応式1の式(12)から(1)を得る反応と同様の反応を行い、一般式(1)の化合物のうち、環A'が式(2)である化合物を得る。

方法9：一般式(5)の化合物の合成方法

方法2で用いる原料である一般式(5)の化合物は以下の反応式3に従い合成できる。

反応式 3



(式中、各記号は前記と同義である。)

(1) 一般式(12)の化合物と一般式(4)の化合物とのカップリング反応を方法1と同様の条件下に行い、一般式(36)で表される化合物を得る。得られた化合物に対し、方法6(4)における一般式(13)の合成と同様の条件下にハロゲン化、アルキルチオ化、スルホニル化等を行うことによって一般式(5)の化合物を得る。

(2) 一般式(11)の化合物と一般式(4)の化合物とのカップリング反応を

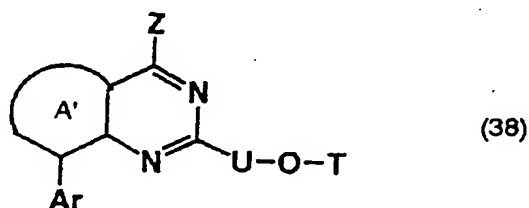
方法 1 と同様の条件下に行い、一般式 (37) で表される化合物を得る。得られた化合物を用いて方法 6 (1) における一般式 (12) の化合物の合成と同様の反応を行い、一般式 (36) で表される化合物を得る。得られた化合物に対し、方法 6 (4) における一般式 (13) の合成と同様の条件下にハロゲン化、アルキルチオ化、スルホニル化等を行うことによって一般式 (5) の化合物を得る。

方法 10 : 一般式 (7) の化合物の合成方法

方法 3 で用いた出発原料である一般式 (7) の化合物は以下に示す方法によって得られる。

(1) 一般式 (27) の化合物と一般式 (4) の化合物とを方法 1 と同様の条件下に縮合を行い、一般式 (7) で表される化合物を得る。

(2) 反応式 1 における一般式 (11) の化合物から一般式 (5) の化合物を合成する方法 6 (1) の一連の反応を、一般式 (14) または一般式 (15) の代わりに一般式 (25) または一般式 (26) の化合物を用いて行い、一般式 (38)

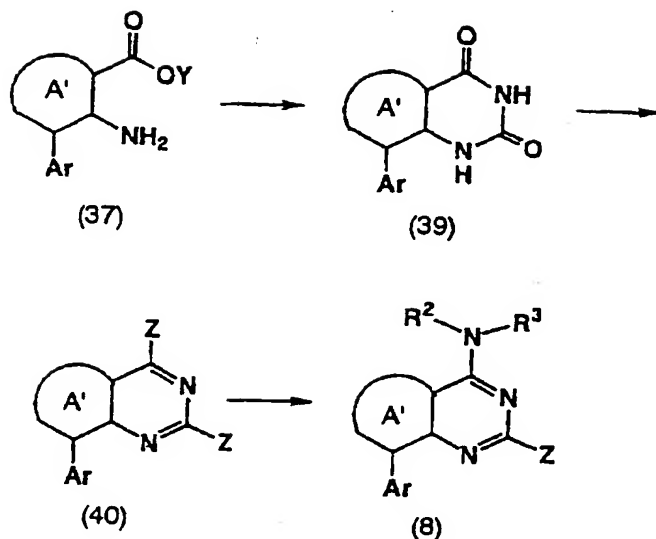


で表される化合物を得る。得られた一般式 (38) の化合物と一般式 (6) の化合物またはその酸付加塩との反応を方法 2 と同様の反応条件下に行って一般式 (7) で表される化合物を得る。

方法 11 : 一般式 (8) の化合物の合成方法

方法 4 で用いる原料である一般式 (8) の化合物は、たとえば以下の反応式 4 に従い合成できる。

反応式 4



(式中、各記号は前記と同義である。)

一般式(37)の化合物を用いて方法7の(1)または(2)と同様の反応を行って合成される一般式(39)の化合物を、方法6(4)における一般式(13)の化合物の合成と同様の条件下にハロゲン化、アルキルチオ化、スルホニル化を行うことによって一般式(40)で表される化合物を得る。得られた化合物と前記一般式(6)の化合物またはその酸付加塩とを反応を阻害しない溶媒(エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、キシレン、メシチレン、トルエンまたはこれらの任意の混合溶媒等)中、無機塩基(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム)または有機塩基(トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン)等の存在下、室温から170℃に1~24時間保つことにより、一般式(8)で表される化合物が得られる。

方法12: 一般式(9)の化合物の合成方法

方法 5 で用いた原料である一般式 (9) の化合物は、一般式 (5) の化合物と一般式 (41)

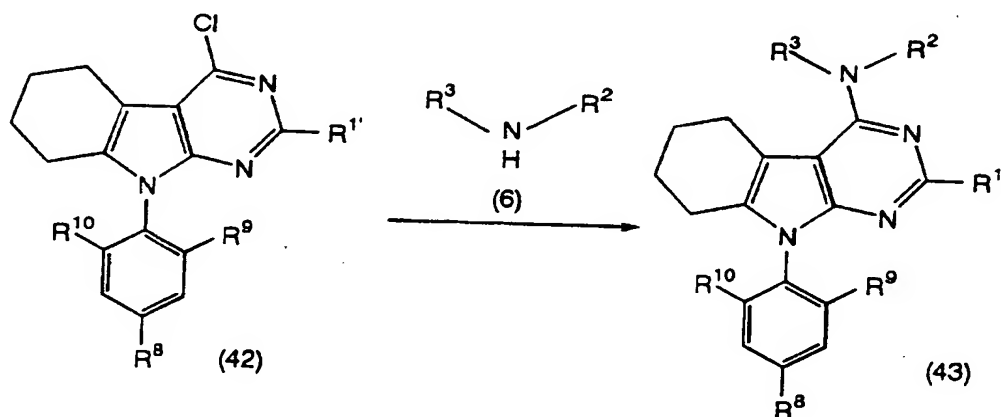


(式中、 R^2 は前記と同義である。)

で表される化合物もしくはその酸付加塩とを反応を阻害しない溶媒 (エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、キシレン、メシチレン、トルエンまたはこれらの任意の混合溶媒等) 中、無機塩基 (炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム) または有機塩基 (トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン) 等の存在下、室温から 170℃ に 1~24 時間保つことによって得ることができる。

以下に、環 A が式 (IV) である場合の一般式 (I) で表される化合物の合成方法を記載する。

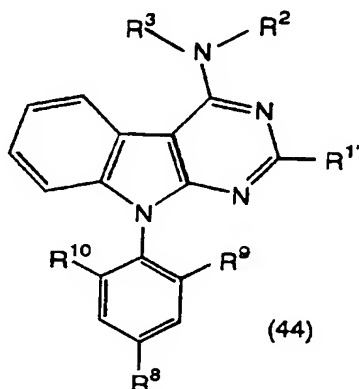
方法 13 : 一般式 (IV) において点線で表される部分が単結合である一般式 (43) の化合物の合成方法



(式中、 $R^{1'}$ は水素、アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを表し、その他の記号は前記と同義である。)

一般式(42)の化合物に対し、過剰量の一般式(6)で表される化合物あるいはその酸付加塩を適当な溶媒(例えば、アセトニトリル、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドであり、ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドが好ましい。)中、無機塩基(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カルシウム等)または有機塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、あるいは非存在下に室温あるいは加熱条件下、たとえば100℃で反応させることにより、一般式(43)により表される化合物を得ることができる。

方法14: 一般式(IV)において点線で表される部分が二重結合である一般式(44)の化合物の合成方法



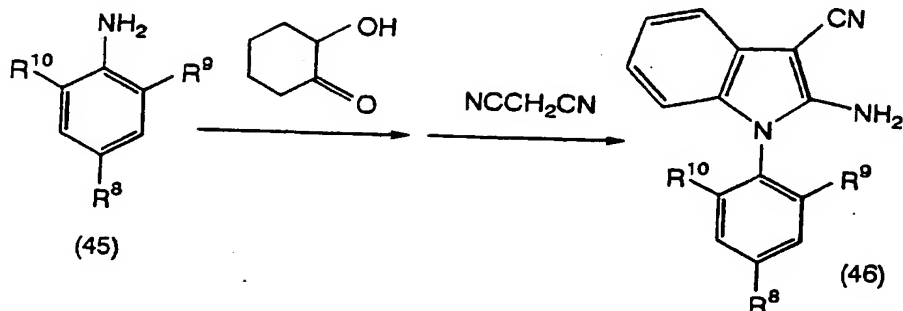
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物は、一般式(43)により表される化合物を、硝酸-エタノール(1:3.0)の混合溶媒中で5~12時間加熱還流するか、あるいは一般式(43)により表される化合物をその重量の5~20%、好ましくは10%のパラジウム-炭素(10%)と1-メチルナフタレン中、還流温度で反応させることにより合成することができる。

方法15: 一般式(42)の合成方法

一般式(42)の化合物は、たとえば下記工程で表される方法によって製造することができる。

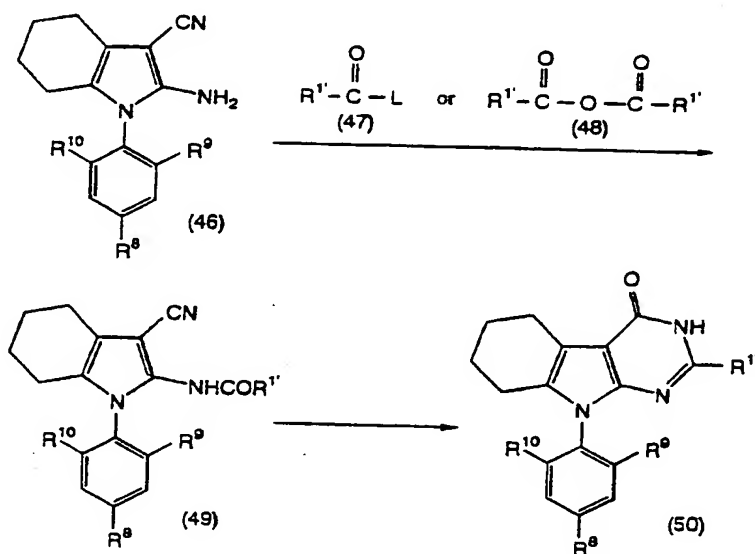
工程 1



(式中、各記号は前記と同義である。)

一般式(45)の化合物と2-ヒドロキシシクロヘキサノンの混合物のベンゼンあるいはトルエン溶液にp-トルエンスルホン酸を加え、Dean-Stark水分除去器を取り付けて1~5時間、好ましくは2時間還流温度で反応させる。理論量の水分を除去した後、マロノニトリルを加え、さらに1~10時間、好ましくは5時間加熱還流することにより一般式(46)の化合物を合成することができる。

工程 2



(式中、各記号は前記と同義である。)

(i) 一般式(50)における R' がアルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである化合物の合成方法

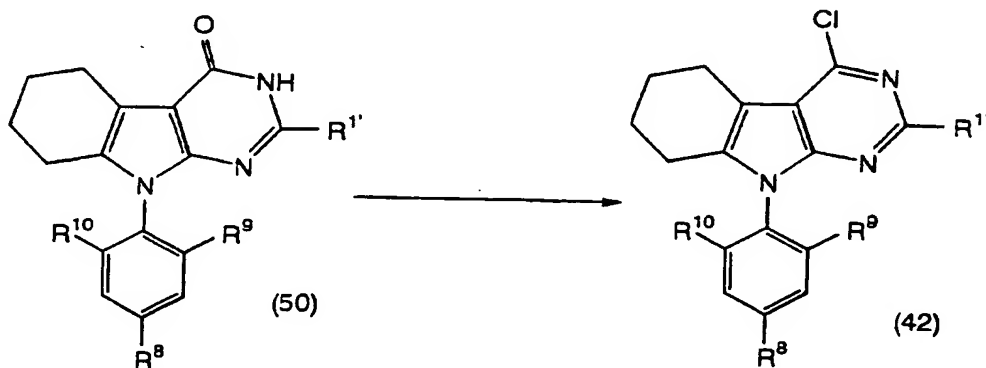
一般式(46)の化合物と一般式(47)または一般式(48)の化合物とを適当な溶媒(テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)中、必要に応じてピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基を脱酸剤として用いて、 $-10 \sim 150^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 80^\circ\text{C}$ で反応させることにより、一般式(49)の化合物が得られる。

次いで、一般式(49)の化合物を酸水溶液中で、通常 $20 \sim 150^\circ\text{C}$ 、好ましくは $80 \sim 130^\circ\text{C}$ に加熱することにより、一般式(50)の化合物が得られる。酸水溶液としては85%リン酸、塩酸、硫酸または酢酸が用いられ、85%リン酸が好ましい。

(ii) 一般式(50)における R' が水素である化合物の合成方法

R' が水素である一般式(50)の化合物は、一般式(46)の化合物と辛酸とを $50 \sim 150^\circ\text{C}$ 、好ましくは還流温度で反応させることにより合成することができる。

工程3



(式中、各記号は前記と同義である。)

一般式(50)の化合物を過剰量のオキシ塩化リンまたは塩化チオニル等のハロゲン化剤と50～150℃、好ましくは還流温度で反応させることにより一般式(42)の化合物を合成することができる。

上記方法によって得られる化合物はすべて結晶化、クロマトグラフィー、抽出、濾過から選択される1種以上の方法を用いて、反応混合物から分離、精製することができる。得られる精製物がラセミ体であるときは、たとえば光学活性な酸との分別再結晶により、もしくは光学活性な単体を充填したカラムを通すことにより、所望の光学活性体に分離することができる。また、立体異性体は再結晶法、カラムクロマト法などにより単離することができる。

上記方法によって得られる化合物を無機酸または有機酸の塩として精製する場合は次のようにして行う。一般式(I)で表される化合物を適当な溶媒(酢酸エチル、ヘキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、クロロホルム、塩化メチレン、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、トルエン、ベンゼン等)に溶解し、ここに塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸などの無機酸、または酢酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、フマル酸、シュウ酸などの有機酸もしくはこれらの水和物を加え、析出する結晶を適当な溶媒(酢酸エチル、ヘキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、クロロホルム、塩化メチレン、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、トルエン、ベンゼン等)から再結晶を行い、一般式(I)で表される化合物の無機酸、有機酸との塩またはその水和物として得ることができる。

また、これらの塩は常法に従って、例えば水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム等のアルカリとの反応によって対応する遊離塩基に転化される。

以上のようにして得られる一般式(I)の化合物は優れたCRF受容体拮抗作用を有し、CRF受容体アンタゴニストとして有用である。従って、本発明化合物は医薬、特に、ヒトにおけるうつ病、摂食障害、アルツハイマー病、分裂病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、そう病、心身症、老年痴呆、パニック障害、脳卒中、炎症(自己免疫疾患、例えば慢性関節リユー

マチ)、疼痛、肥満、ジルデラツローレット病、アルコール依存、更年期障害、月経前症候群の治療薬として、また心循環器系薬(降圧剤等)、免疫賦活薬、免疫抑制薬、ICU(集中治療室)治療患者の病態改善薬として使用することができる。

また、本発明化合物は優れた経口吸収性、生体利用率、脳内移行性を有する。

本発明化合物を医薬として用いる場合、本発明化合物を製剤上許容しうる担体(賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤など)、希釈剤、溶解補助剤などと配合して得られる医薬組成物を通常の方法に従って製剤化して得られる錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、溶液剤、注射剤、点滴剤、デポー剤あるいは坐剤などの形態で経口的または非経口的に投与することができる。

経口投与のために錠剤を用いる場合、通常用いられる担体にはショ糖、乳糖、マンニトール、マルチトール、デキストラン、コーンスターチ等があり、また通常ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤やパラベン類、ソルビン類などの保存剤、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤、結合剤などが加えられる。錠剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。カプセルとして経口投与する場合、有効な希釈剤は乳糖や乾燥コーンスターチである。経口使用のための液剤は、シロップ剤、懸濁剤、溶液剤、乳化剤などがあげられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、たとえば水を含んでいてもよい。またこれらは甘味付与剤、およびまたは風味剤を加えてもよい。

皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などの非経口投与の場合は通常、活性成分溶液のpHを適当に調節し、緩衝させたのち滅菌して調製する。使用することのできるベヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、蒸留水、リンゲル液、等張食塩水などがあげられる。静注使用には溶質の合計濃度を調節し、その溶液が等張的であるようにする。

坐剤は、薬物と適当な非刺激性の補形剤、たとえば、ココアバターやポリエチ

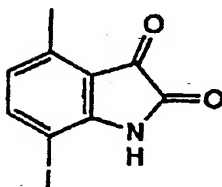
レングリコール類といった常温では固体であるが、腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造することができる。

投与量は、年齢、体重、投与時間、投与方法、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。本発明化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は、患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路などによって異なるが、たとえば経口的には約0.01～300mg/人/日、好ましくは0.1～100mg/人/日投与され、また非経口的には皮下、静脈内、筋肉内または直腸内に約0.01～50mg/人/日、好ましくは0.01～10mg/人/日投与されることが望ましい。

実施例

以下、本発明を原料合成例、実施例、製剤処方例および実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

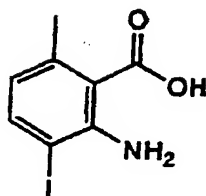
原料合成例1



抱水クロラル182g、硫酸ナトリウム2500gを水2.4lに懸濁し、室温で激しく攪拌する。ここに2-ヨード-3-メチルアニリン塩酸塩260gの水690ml懸濁液を少量ずつ加え、ついでヒドロキシルアミン塩酸塩216gを加える。反応系を加熱し、還流下5分間攪拌する。反応系を氷冷し、クロロホルム2lを加え、室温で激しく攪拌する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を減圧留去する。残渣に氷冷下濃硫酸750mlを加え80℃で10分間攪拌する。反応液を氷に注ぎ、析出した結晶を濾取する。結晶をエタノールで洗浄して7-ヨード-4-メチルイサチン100gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : $\delta = 2.39$ (3H, s), 6.70 (1H, d), 7.76 (1H, d), 10.93 (1H, br)。

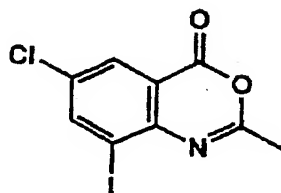
原料合成例 2



7-ヨード-4-メチルイサチン 60 g を 5% 水酸化ナトリウム 360 ml に溶解し、ここに 30% 過酸化水素水 54 ml を 1 時間かけて滴下する。さらに 3.5 時間攪拌した後、不溶物を濾去する。反応液に塩酸を加えて pH 4 に調製し、析出する結晶を濾取して、2-アミノ-3-ヨード-6-メチル安息香酸 25 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : $\delta = 2.28$ (3H, s), 6.29 (1H, d), 7.58 (1H, d)。

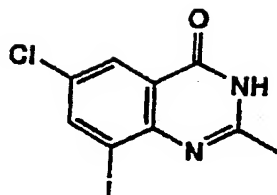
原料合成例 3



2-アミノ-5-クロロ-3-ヨード安息香酸 75 g の無水酢酸 350 ml 溶液を 1.5 時間加熱還流した。反応系を室温に冷却後析出した結晶を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、6-クロロ-8-ヨード-2-メチル-4H-3,1-ベンゾオキサジン-4-オン 52 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 2.51$ (3H, s), 8.13 (1H, d), 8.24 (1H, d)。

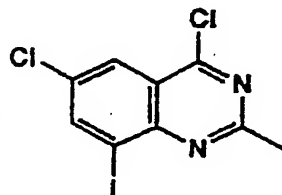
原料合成例 4



6-クロロ-8-ヨード-2-メチル-4H-3,1-ベンゾオキサジン-4-オン 5.2 g の 11% アンモニア-エタノール 500 ml 懸濁液を室温で 45 分間攪拌する。濾取した結晶 5.3 g をエタノールで洗浄した後、ジメチルホルムアミドに懸濁させる。ここに炭酸カリウム 2.2 g を加え 100℃ で 40 分間攪拌する。反応系を室温まで冷却した後に水 1.5 l 中に注ぐ。塩酸で中和した後、結晶を濾取し、水で洗浄する。結晶を乾燥後、6-クロロ-8-ヨード-2-メチル-4(3H)-キナゾリノン 4.2 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : $\delta = 2.37$ (3H, s), 8.00 (1H, d), 8.33 (1H, d), 12.50 (1H, br)。

原料合成例 5

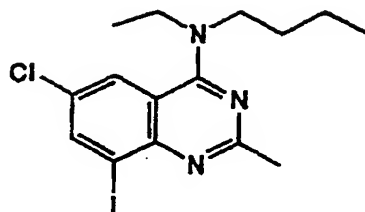


6-クロロ-8-ヨード-2-メチル-4(3H)-キナゾリノン 3.7 g をオキシ塩化リン 440 ml に懸濁し、ここに五塩化リン 2.4 g を加える。反応系を 3 時間加熱還流した後、室温に冷却する。オキシ塩化リンを減圧留去後、残渣を水-酢酸エチルに注ぎ、有機層を水と炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去する。残渣にイソプロピルアルコールを加え、析出した結晶を濾取して 4,6-ジクロロ-8-ヨード-

2-メチルキナゾリン 13 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : $\delta = 2.78$ (3H, s), 8.26 (1H, s), 8.67 (1H, d)。

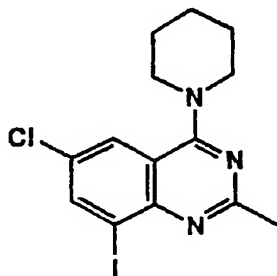
原料合成例 6



4, 6-ジクロロ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 4.5 g をエタノール 60 ml に溶解し、ここに N-ブチル-N-エチルアミン 6.4 ml を加える。反応系を 3 時間加熱還流した後、室温まで冷却する。クロロホルムを加え、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 4.1 g を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 0.96$ (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.31 (3H, t, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 1.37 (2H, m), 1.71 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.58 (2H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 3.67 (2H, dd, $J = 14.2 \text{ Hz}$, 7.3 Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J = 1.9 \text{ Hz}$)。

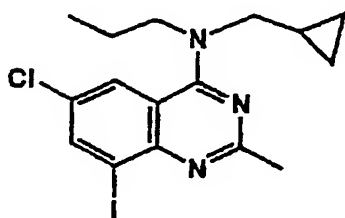
原料合成例 7



4, 6-ジクロロ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 2.3 g をエタノール 50 ml に溶解し、ここにピペリジン 2.0 ml を加える。反応系を 1 時間加熱還流した後、室温まで冷却する。溶媒を減圧留去し、析出した結晶を濾取して、6-クロロ-8-ヨード-2-メチル-4-ピペリジノキナゾリン 950 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.76$ (6H, m), 2.68 (3H, s), 3.65 (4H, m), 7.79 (1H, d), 8.20 (1H, d)。

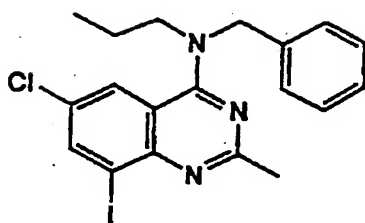
原料合成例 8



4, 6-ジクロロ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 1.0 g をジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、ここに N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミン塩酸塩 1.2 g と炭酸カリウム 2.2 g を加え室温で 14 時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈後、水で 2 回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、6-クロロ-4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 930 mg を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 0.27$ (2H, dd), 0.60 (2H, q), 0.96 (3H, t), 1.18 (1H, m), 1.78 (2H, m), 2.65 (3H, s), 3.54 (2H, d), 3.69 (2H, t), 7.90 (1H, s), 8.20 (1H, s)。

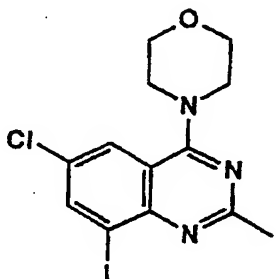
原料合成例 9



4, 6-ジクロロ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 1.0 g をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、ここに N-ベンジル-N-プロピルアミン 1.2 g を加え室温で 14 時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈後、水で 2 回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ベンジル-N-プロピルアミノ)-6-クロロ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 905 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ = 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.81 (2H, m), 2.66 (3H, s), 3.57 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.92 (2H, s), 7.35 (5H, m), 7.80 (1H, s), 8.19 (1H, s)。

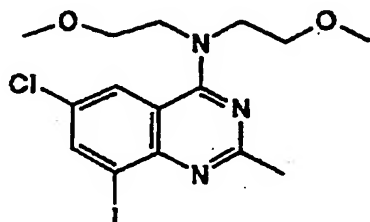
原料合成例 10



4, 6-ジクロロ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 1.0 g をジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、ここにモルホリン 280 mg、炭酸カリウム 820 mg を加え 80℃ で 2 時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で 3 回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後にイソプロピルエーテル-酢酸エチルで再結晶を行い、6-クロロ-8-ヨード-2-メチル-4-モルホリノキナゾリン600mgを得た。融点152-155℃

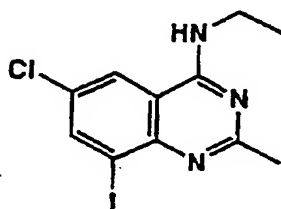
原料合成例 1 1



4, 6-ジクロロ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン1.0gをジメチルホルムアミド30mlに溶解し、ここにビス(2-メトキシエチル)アミン430mg、炭酸カリウム820mgを加え80℃で3時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で5回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後にイソプロピルエーテル-酢酸エチルで再結晶を行い、4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-6-クロロ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン1.02gを得た。

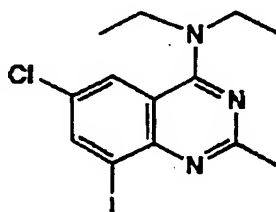
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ = 2.65 (3H, s), 3.37 (6H, m), 3.73 (4H, t, J = 5.5 Hz), 3.88 (4H, t, J = 5.5 Hz), 8.18 (1H, s), 8.32 (1H, s)。

原料合成例 1 2



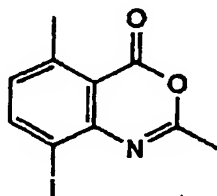
4, 6-ジクロロ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 1.0 g をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、ここにエチルアミン塩酸塩 1.2 g、炭酸カリウム 2 g を加え室温で 2 時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈後、水で 2 回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、6-クロロ-4-エチルアミノ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 740 mg を結晶として得た。融点 157-160 °C

原料合成例 13



4, 6-ジクロロ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 1.0 g をエタノール 20 ml に溶解し、ここにジエチルアミン 0.92 ml を加え加熱還流下で 1 時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈後、水で 2 回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、6-クロロ-4-ジエチルアミノ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 900 mg を結晶として得た。融点 55-60 °C

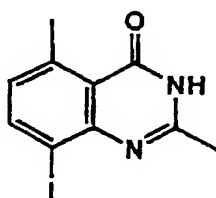
原料合成例 14



2-アミノ-3-ヨード-6-メチル安息香酸 25 g の無水酢酸 60 ml 溶液を 1.5 時間加熱還流した。室温放冷後、析出した結晶を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、8-ヨード-2,5-ジメチル-4H-3,1-ベンゾオキサジン-4-オン 16 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : $\delta = 2.38$ (3H, s), 2.63 (3H, s), 7.15 (1H, d), 8.22 (1H, d)。

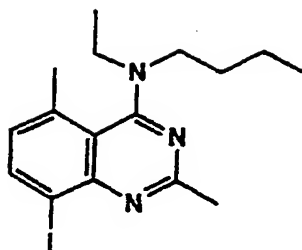
原料合成例 15



8-ヨード-2,5-ジメチル-4H-3,1-ベンゾオキサジン-4-オン 21 g の 11% アンモニア-エタノール 500 ml 懸濁液を室温で 30 分間攪拌する。濾取した結晶 17 g をエタノールで洗浄した後、ジメチルホルムアミドに懸濁させる。ここに炭酸カリウム 7.4 g を加え 100℃ で 20 分間攪拌する。反応系を室温まで冷却した後、水 1.2 l 中に注ぐ。塩酸で中和した後、結晶を濾取し、水で洗浄する。結晶を乾燥後 8-ヨード-2,5-ジメチル-4(3H)-キナゾリノン 12 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : $\delta = 2.33$ (3H, s), 2.69 (3H, s), 6.96 (1H, d), 8.11 (1H, d), 12.18 (1H, br)。

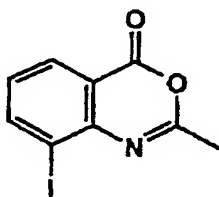
原料合成例 16



8-ヨード-2,5-ジメチル-4(3H)-キナゾリノン 4 g をベンゼン 100 ml に溶かし、ここに五塩化リン 6.1 g を加える。反応系を加熱還流下 17 時間攪拌する。反応系を室温まで冷却後、N-ブチル-N-エチルアミン 23 ml を加えさらに 1.5 時間加熱還流下攪拌する。反応系を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、水と炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-8-ヨード-2,5-ジメチルキナゾリン 4 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 0.80$ (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.09 (3H, t, 7.3 Hz), 1.17 (2H, m), 1.48 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.20 (2H, m), 3.80 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$)。

原料合成例 17

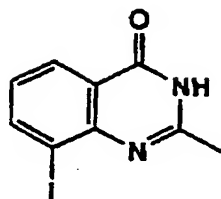


2-アミノ-3-ヨード安息香酸 6.7 g の無水酢酸 40 ml 溶液を 1.5 時間加熱還流した。反応系を室温に冷却後析出した結晶を濾取し、イソプロピルエー

テルで洗浄し、8-ヨード-2-メチル-4H-3,1-ベンゾオキサジン-4-オン5.3gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 2.52$ (3H, s), 7.22 (1H, t), 8.17 (1H, d), 8.29 (1H, d)。

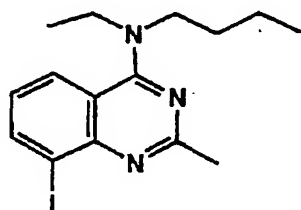
原料合成例 18



8-ヨード-2-メチル-4H-3,1-ベンゾオキサジン-4-オン5.3gの11%アンモニア-エタノール500ml懸濁液を室温で90分間攪拌する。濾取した結晶3.5gをエタノールで洗浄した後、ジメチルホルムアミドに懸濁させる。ここに炭酸カリウム1.7gを加え100℃で1時間攪拌する。反応系を室温まで冷却した後に水500ml中に注ぐ。塩酸で中和した後、結晶を濾取し、水で洗浄する。結晶を乾燥後8-ヨード-2-メチル-4(3H)-キナゾリノン3.0gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 2.38$ (3H, s), 7.20 (1H, t), 8.07 (1H, d), 8.30 (1H, d), 12.39 (1H, br)。

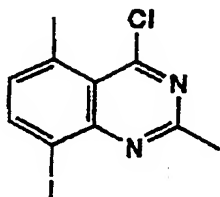
原料合成例 19



8-ヨード-2-メチル-4(3H)-キナゾリノン 1.0 g をオキシ塩化リン 20 ml に溶解する。ここに五塩化リン 770 mg を加え加熱還流下 2 時間攪拌する。オキシ塩化リンを減圧留去し、残渣を水-酢酸エチルに注ぐ。有機層を炭酸水素ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をエタノール 60 ml に溶かし、ここにN-ブチル-N-エチルアミン 1.4 ml を加え、加熱還流下 2 時間攪拌する。反応系を室温まで冷却し、ここに酢酸エチルを加える。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 940 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ = 0.97 (3H, t), 1.34-1.38 (5H, m), 1.75 (2H, m), 2.66 (3H, s), 3.62 (2H, t), 3.70 (2H, dd), 7.03 (1H, t), 7.82 (1H, d), 8.23 (1H, d)。

原料合成例 20

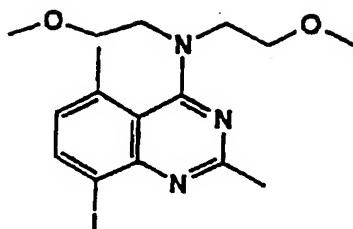


8-ヨード-2,5-ジメチル-4(3H)-キナゾリノン 4 g をベンゼン 100 ml に溶解し、ここに五塩化リン 5.7 g を加える。反応系を加熱還流下 13 時間攪拌する。反応系を室温に冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-クロロ-8-ヨード-2,5-ジメチルキナゾリン 500 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ = 2.87 (3H, s), 2.97 (3H, s),

s), 7.17 (1H, d), 8.32 (1H, d)。

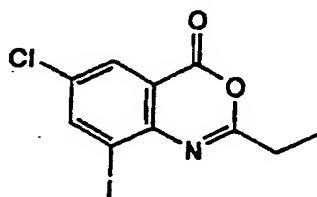
原料合成例 2 1



4-クロロ-8-ヨード-2, 5-ジメチルキナゾリン 500 mg をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、ここにビス(2-メトキシエチル)アミン 430 mg を加え 60℃ で 30 分間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 8-ヨード-2, 5-ジメチル-4-ビス(2-メトキシエチル)アミノキナゾリン 603 mg を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ = 2.66 (6H, s), 3.19 (6H, s), 3.45 (6H, m), 4.07 (2H, m), 6.92 (1H, d), 8.09 (1H, d)。

原料合成例 2 2

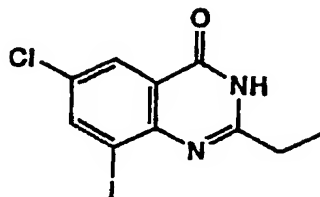


5-クロロ-2-アミノ-3-ヨード安息香酸 20 g の無水プロピオン酸 100 ml 溶液を 1.5 時間加熱還流下攪拌した。室温放冷後、析出した結晶を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、6-クロロ-2-エチル-8-ヨード-4

H-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン 12 g を得た。融点 124-128 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.37$ (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$),
 2.75 (2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 8.12 (1H, d, $J = 2.5 \text{ Hz}$),
 8.22 (1H, d, $J = 1.9 \text{ Hz}$)。

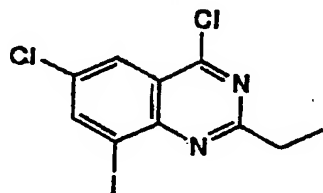
原料合成例 23



6-クロロ-2-エチル-8-ヨード-4H-3,1-ベンゾオキサジン-4-オン 12 g の 11% アンモニア-エタノール 100 ml 懸濁液を室温で 45 分間攪拌する。濾取した結晶 10 g をエタノールで洗浄した後、ジメチルホルムアミドに懸濁させる。ここに炭酸カリウム 4.5 g を加え 100 °C で 40 分間攪拌する。反応系を室温まで冷却した後、水 350 ml 中に注ぐ。塩酸で中和した後、結晶を濾取し、エタノール、イソプロピルエーテルで洗浄する。得られた粗結晶を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶し、6-クロロ-2-エチル-8-ヨード-4(3H)-キナゾリノン 7.8 g を得た。融点 271-273 °C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : $\delta = 1.26$ (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$),
 2.64 (2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J = 2.5 \text{ Hz}$),
 8.35 (1H, d, $J = 2.5 \text{ Hz}$), 12.5 (1H, br. s)。

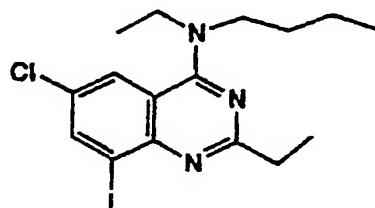
原料合成例 24



6-クロロ-2-エチル-8-ヨード-4(3H)-キナゾリン 4 g をオキシ塩化リン 45 ml に懸濁し、ここに五塩化リン 2.8 g を加える。反応系を2時間加熱還流した後、室温に冷却する。オキシ塩化リンを減圧留去後、残渣を氷水-酢酸エチルに注ぎ、有機層を水と炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去する。残渣にヘキサン-イソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取して4,6-ジクロロ-2-エチル-8-ヨードキナゾリン 2.7 g を得た。融点 93.1-95.3 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)、 δ = 1.37 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.05 (2H, q, J = 7.4 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.86 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

原料合成例 25

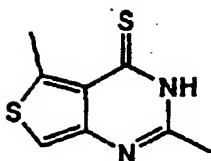


4,6-ジクロロ-2-エチル-8-ヨードキナゾリン 1.0 g をエタノール 30 ml に溶解し、ここにN-ブチル-N-エチルアミン 430 mg と炭酸カリウム 780 mg を加える。反応系を 80 °C で 2.5 時間攪拌した後、室温まで冷却する。酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-エチル-8-ヨードキナゾリン 1.2 g を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : δ = 0.97 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.31-1.41 (8H, m), 1.75 (2H, qd, J = 7.4, 7.8 Hz), 2.89 (2H, q, J = 7.8 Hz), 3.58 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.67 (2H, q, J = 7.8 Hz), 7.79 (1H, d, J =

1. 9 Hz), 8.17 (1H, d, $J=1.9$ Hz)。

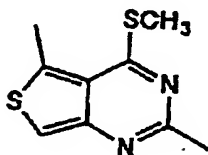
原料合成例 26



2,5-ジメチル-3H-チエノ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン 2.5 g をトルエンに溶解し、ここにローソン試薬 3.3 g を加え 1 時間加熱還流する。反応系を 0℃ に冷却して生じた結晶を濾取し、トルエン次いでイソプロピルエーテルで洗浄して、2,5-ジメチル-3H-チエノ〔3,4-d〕ピリミジン-4-チオン 2.4 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : $\delta=2.42$ (3H, s), 3.08 (3H, s), 7.17 (1H, s), 9.80 (1H, br)。

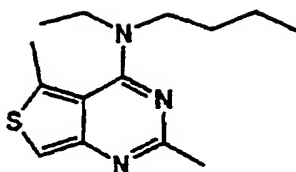
原料合成例 27



2,5-ジメチル-3H-チエノ〔3,4-d〕ピリミジン-4-チオン 2.4 g をテトラヒドロフラン (20 ml) - 10% 水酸化カリウム (20 ml) に溶解し、ここにヨウ化メチル 1.1 ml を加える。室温で 1 時間攪拌した後、反応系を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を減圧留去し、2,5-ジメチル-4-メチルチオチエノ〔3,4-d〕ピリミジン 2.2 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : $\delta=2.62$ (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.00 (3H, s), 7.30 (1H, s)。

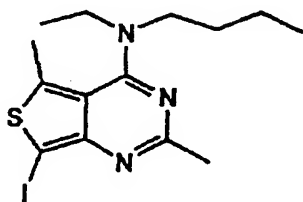
原料合成例 28



2, 5-ジメチル-4-メチルチオチエノ〔3, 4-d〕ピリミジン 2.2 g をキシレン 30 ml に溶解し、ここにN-ブチル-N-エチルアミン 15 ml と触媒量の酢酸を加え 23 時間加熱還流下攪拌する。反応系を室温まで冷却した後水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2, 5-ジメチルチエノ〔3, 4-d〕ピリミジン 1.5 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 0.88$ (3H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.17 (3H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.25-1.31 (2H, m), 1.57 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.53 (2H, t, $J = 3.8$), 3.58 (2H, q, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 7.26 (1H, s)。

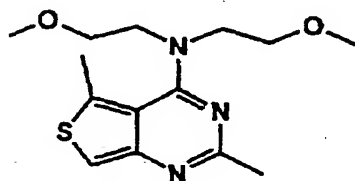
原料合成例 29



4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2, 5-ジメチルチエノ〔3, 4-

d) ピリミジン 1.5 g を酢酸 10 ml に溶解し、ここに一塩化ヨウ素 0.34 ml の酢酸 3 ml 溶液を加え室温で 30 分間攪拌する。反応溶液を水に注ぎ、チオ硫酸ナトリウムを加えて反応を停止した後炭酸カリウムで中和する。引き続いてクロロホルムで抽出し、有機層は飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-ヨードチエノ〔3,4-d〕ピリミジン 1.7 g を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ = 0.86 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.18 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.22-1.30 (2H, m); 1.58-1.62 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.61 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.64 (2H, q, J = 7.3 Hz)。
原料合成例 30

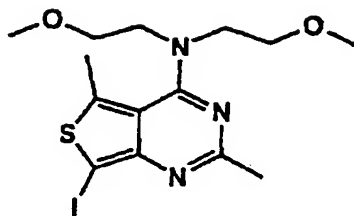


2,5-ジメチル-4-メチルチオチエノ〔3,4-d〕ピリミジン 4.0 g をメシチレン (40 ml) -ビス (2-メトキシエチル) アミン (25 ml) に溶解し、ここに酢酸 1 ml を加え 21 時間加熱還流下攪拌する。反応系を室温まで冷却した後水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-ビス (2-メトキシエチル) アミノ-2,5-ジメチルチエノ〔3,4-d〕ピリミジン 4.2 g を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ = 2.50 (3H, s), 2.85 (3H,

s), 3.27 (6H, s), 3.57 (4H, t, $J=7.3$ Hz), 3.80 (4H, t, $J=7.3$ Hz), 7.28 (1H, s)。

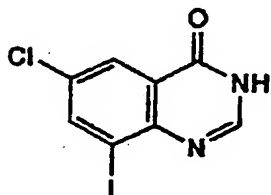
原料合成例 3 1



4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-2,5-ジメチルチエノ〔3,4-d〕ピリミジン 2.0 g を酢酸 12 ml に溶解し、ここに一塩化ヨウ素 0.41 ml の酢酸 4 ml 溶液を加え室温で 45 分間攪拌する。反応溶液を水に注ぎ、チオ硫酸ナトリウムを加えて反応を停止した後炭酸カリウムで中和する。引き続いてクロロホルムで抽出し、有機層は飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-2,5-ジメチル-7-ヨードチエノ〔3,4-d〕ピリミジン 2.0 g を褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ = 2.47 (3H, s), 2.84 (3H, s), 3.23 (6H, s), 3.59 (4H, t, $J=5.3$ Hz), 3.85 (4H, t, $J=5.3$ Hz)。

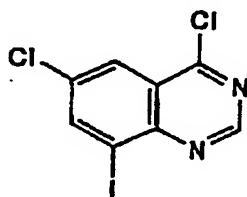
原料合成例 3 2



2-アミノ-5-クロロ-3-ヨード安息香酸 17 g をホルムアミド 20 ml に懸濁し、130 から 150 °C で 2 時間攪拌する。反応液を氷水 200 ml に注ぎ、結晶を濾取後、水とエタノールで洗浄して 6-クロロ-8-ヨード-4 (3H)-キナゾリノン 12 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ = 8.05 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.39 (1H, d), 12.61 (1H, br)。

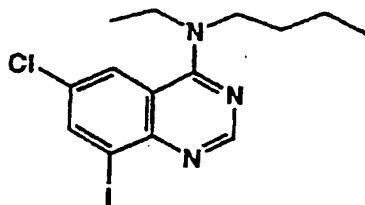
原料合成例 33



6-クロロ-8-ヨード-4 (3H)-キナゾリノン 7 g をオキシ塩化リン 30 ml に懸濁し、ここに五塩化リン 4.8 g を加え、加熱還流下 4 時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、炭酸カリウムで中和する。酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した後得られた濾液を減圧濃縮する。イソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾取して、4,6-ジクロロ-8-ヨードキナゾリン 1.7 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ = 8.32 (1H, d), 8.75 (1H, s), 9.20 (1H, s)。

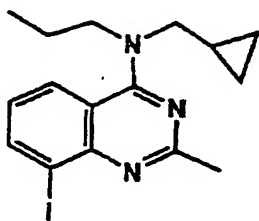
原料合成例 34



4, 6-ジクロロ-8-ヨードキナゾリン 1.5 g をエタノールに溶解し、ここに N-ブチル-N-エチルアミン 1.4 g を加え加熱還流下 2 時間攪拌する。反応系を室温に冷却した後に、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-ヨードキナゾリン 1.5 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ = 0.99 (3H, t), 1.35-1.44 (5H, m), 1.78 (2H, m), 3.63 (2H, t), 3.73 (2H, q), 7.85 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.70 (1H, s)。

原料合成例 35

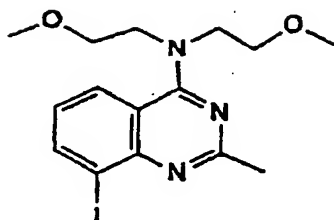


8-ヨード-2-メチル-4(3H)-キナゾリノン 2.3 g をオキシ塩化リン 15 ml に懸濁し、ここに五塩化リン 1.7 g を加え加熱還流下 2.5 時間攪拌する。反応系を室温まで冷却し、酢酸エチルを加え、水と炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。残渣をエタノールに溶解し、ここに N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミン 2.3 ml を加え室温で 16 時間攪拌する。溶媒を減圧下留去し、残渣に酢酸エチルを加え、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 1.8 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ = 0.25 (2H, dd), 0.58 (2H, dd), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.26 (1H, m), 1.78 (2H, m), 2.67 (3H, s), 3.55 (2H, d, J = 6.4 Hz)

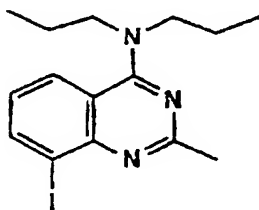
z), 3.70 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 7.05 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.23 (1H, d, $J=7.3$ Hz)。

原料合成例 36



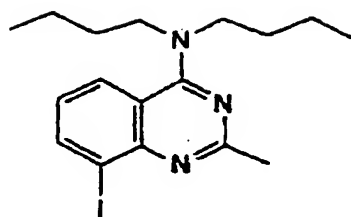
4-クロロ-8-ヨード-2-メチルキナゾリンとビス(2-メトキシエチル)アミンを用いて原料合成例6と同様の条件下反応を行い、4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-8-ヨード-2-メチルキナゾリンを得ることができる。

原料合成例 37



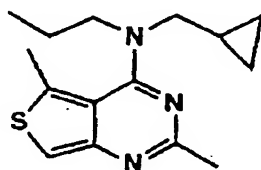
4-クロロ-8-ヨード-2-メチルキナゾリンとジプロピルアミンを用いて原料合成例6と同様の条件下反応を行い、4-ジプロピルアミノ-8-ヨード-2-メチルキナゾリンを得ることができる。

原料合成例 38



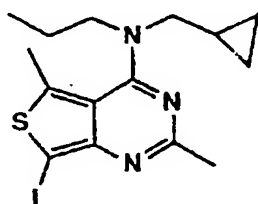
4-クロロ-8-ヨード-2-メチルキナゾリンとジブチルアミンを用いて原料合成例 6 と同様の条件下反応を行い、4-ジブチルアミノ-8-ヨード-2-メチルキナゾリンを得ることができる。

原料合成例 3 9



2, 5-ジメチル-4-メチルチオチエノ〔3, 4-d〕ピリミジン、N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミンを用いて原料合成例 2 8 と同様の条件下反応を行い、4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2, 5-ジメチルチエノ〔3, 4-d〕ピリミジンを得ることができる。

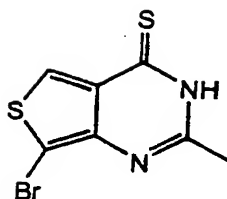
原料合成例 4 0



4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2, 5-ジメチルチエノ〔3, 4-d〕ピリミジン、一塩化ヨウ素を用いて原料合成例 2 9 と同様の条件下反応を行い、4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2, 5-ジメチル-7-ヨード-チエノ〔3, 4-d〕ピリミジンを得ることが

できる。

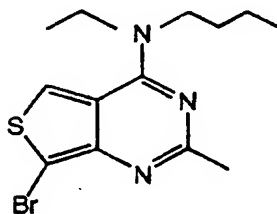
原料合成例 4 1



2-メチル-3H-チエノ[3,4-d]ピリミジン-4-オン 1.0 g を酢酸 20 ml に溶解し、ここに臭素 0.32 ml の酢酸 5 ml 溶液を加え、室温で 1 時間攪拌する。反応系を水に注ぎ、炭酸カリウムで中和後、クロロホルムで抽出する。この有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、残渣にジイソプロピルエーテルを加える。析出した結晶を濾取し、7-ブロモ-2-メチル-3H-チエノ[3,4-d]ピリミジン-4-オンの粗精製物 0.83 g を得た。この粗精製物をトルエン 15 ml に溶解し、ローソン試薬 0.82 g を加え加熱還流下 1 時間攪拌する。反応系を室温に冷却後、析出した結晶を濾取して、7-ブロモ-2-メチル-3H-チエノ[3,4-d]ピリミジン-4-チオン 0.82 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ = 2.52 (3H, s), 8.45 (1H, s)。

原料合成例 4 2

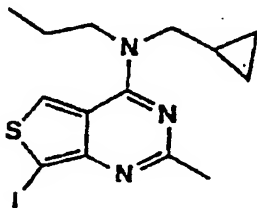


7-ブロモ-2-メチル-3H-チエノ[3,4-d]ピリミジン-4-チオン 0.82 g をテトラヒドロフラン 8 ml に溶解し、ここに 10% 水酸化カリウ

ム水溶液 8 ml とヨウ化メチル 0.39 ml を加え、室温で 45 分間攪拌する。反応系を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、析出した結晶を濾取して 7-ブロモ-2-メチル-4-メチルチオチエノ [3, 4-d] ピリミジンの粗精製物 0.73 g を得た。この粗精製物をメシチレン 10 ml に溶解し、ここに N-ブチル-N-エチルアミン 4 ml と触媒量の酢酸を加え、加熱還流下 17 時間攪拌する。反応系を室温に冷却後、溶媒を減圧下留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、7-ブロモ-4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2-メチルチエノ [3, 4-d] ピリミジン 0.68 g を得た。

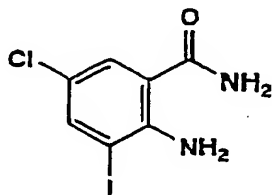
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ = 1.00 (3H, t), 1.37 (3H, t), 1.44 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.77 (2H, t), 3.86 (2H, dd), 7.88 (1H, s)。

原料合成例 4 3



7-ヨード-2-メチル-4-メチルチオチエノ [3, 4-d] ピリミジン、N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミンを用い、原料合成例 2 8 と同様の条件下反応を行い、4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-7-ヨード-2-メチルチエノ [3, 4-d] ピリミジンを得ることができる。

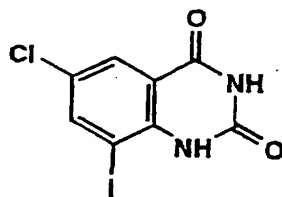
原料合成例 4 4



2-アミノ-5-クロロ-3-ヨード安息香酸 20 g をベンゼン 300 ml に溶解し、ここに五塩化リン 17 g を加え、室温で 4.5 時間攪拌する。不溶物を濾別後、濾液に 14% アンモニア/エタノール 200 ml を滴下する。沈殿を濾取し、水で洗浄して、2-アミノ-5-クロロ-3-ヨード安息香酸アミド 4.6 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : $\delta = 6.67$ (2H, br), 7.43 (1H, br), 7.65 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.02 (1H, br)。

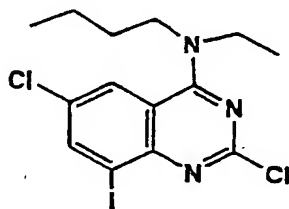
原料合成例 4 5



2-アミノ-5-クロロ-3-ヨード安息香酸アミド 2 g をクロロギ酸エチル 20 ml に懸濁し、加熱還流下 2 時間攪拌する。沈殿物を一旦濾取し、得られた沈殿物をエタノールに懸濁させ、水酸化カリウム 500 mg とともに 1 時間加熱還流下攪拌する。反応系を水に注ぎ、濃塩酸で中和した後、結晶を濾取し、6-クロロ-2,4-ジヒドロキシー-8-ヨードキナゾリン 1.3 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : $\delta = 7.84$ (1H, s), 8.20 (1H, s), 9.74 (1H, br), 11.64 (1H, br)。

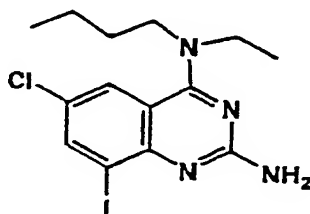
原料合成例 4 6



6-クロロ-2, 4-ジヒドロキシー-8-ヨードキナゾリン 1.6 g をオキシ塩化リン 10 ml に懸濁し、五塩化リン 3.4 g とともに加熱還流下 3 時間攪拌する。オキシ塩化リンを減圧下留去し、残渣を酢酸エチル-炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぐ。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で 3 回洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、残渣をエタノールに溶解する。ここに N-ブチル-N-エチルアミンを加え、室温で 30 分間攪拌する。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2, 6-ジクロロ-8-ヨードキナゾリン 750 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.01$ (3H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 1.40 (5H, m), 1.79 (2H, m), 3.65 (2H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 3.75 (2H, dd, $J = 7.3 \text{ Hz}, 14.1 \text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.23 (1H, s)。

原料合成例 47

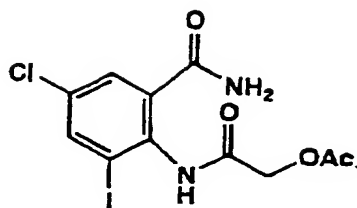


4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2, 6-ジクロロ-8-ヨードキナゾリン 550 mg を 14% アンモニア/エタノール 45 ml に懸濁し、130℃ で 10 時間攪拌する。不溶物を濾別し、溶媒を減圧下留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-アミノ-4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-ヨードキナゾリン 240 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 0.98$ (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.31 (3H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.38 (2H, m), 1.74 (2

H, m), 3.54 (2H, t, $J=7.9$ Hz), 3.63 (2H, dd, $J=7.3$ Hz, 14.2 Hz), 4.94 (2H, br), 7.70 (1H, s), 8.06 (1H, s)。

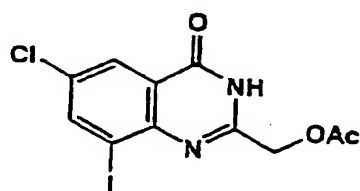
原料合成例 48



2-アミノ-5-クロロ-3-ヨード安息香酸アミド 4.8 g とピリジン 1.6 ml をトルエン 50 ml に懸濁し、氷冷下、塩化アセトキシアセチル 2.1 ml のトルエン 20 ml 溶液を滴下する。反応系を室温に戻し、1時間後、塩化アセトキシアセチル 2.1 ml のトルエン 20 ml 溶液とピリジン 2 ml を加えさらに2時間攪拌する。結晶を濾取し、酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄する。エタノールから再結晶して2-アセトキシアセチルアミノ-5-クロロ-3-ヨード安息香酸アミド 2.8 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : $\delta=2.09$ (3H, s), 4.57 (2H, s), 7.50 (1H, br), 7.53 (1H, s), 7.67 (1H, br), 8.04 (1H, s), 9.76 (1H, br)。

原料合成例 49

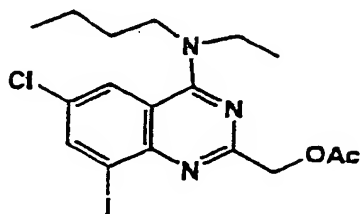


2-(アセトキシアセチルアミノ)-5-クロロ-3-ヨード安息香酸アミド 3.0 g とオキシ塩化リン 1.0 ml をアセトニトリル 70 ml に懸濁し、加熱

還流下撹拌する。反応系を室温に戻し、水に注ぎ、析出した結晶を濾取して2-アセトキシメチル-6-クロロ-8-ヨード-4(3H)-キナゾリノン2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : $\delta = 2.18$ (3H, s), 5.00 (2H, s), 8.04 (1H, s), 8.39 (1H, s), 12.74 (1H, br)。

原料合成例50

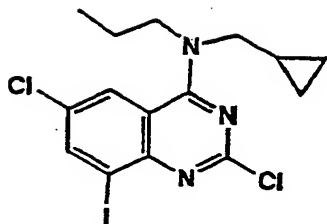


2-アセトキシメチル-6-クロロ-8-ヨード-4(3H)-キナゾリノン2.0gとオキシ塩化リン10mlに懸濁し、五塩化リン1.3gとともに加熱還流下75分間撹拌する。反応系を室温に戻し、溶媒を減圧下留去する。残渣を酢酸エチルに溶解し、水と炭酸水素ナトリウムで洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。残渣を酢酸エチル-イソプロピルアルコールから結晶化し、2-アセトキシメチル-4,6-ジクロロ-8-ヨードキナゾリンの粗精製物を得る。この粗精製物をエタノールに溶解し、N-ブチル-N-エチルアミン2.5mlを加え、室温で13時間撹拌する。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-アセトキシメチル-4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-ヨードキナゾリン840mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 0.98$ (3H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 1.35 (5H, m), 1.75 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.58 (2H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 3.68 (2H, dd, $J = 6.9\text{ Hz}$),

5. 22 (2H, m), 7. 80 (1H, s), 8. 19 (1H, s)。

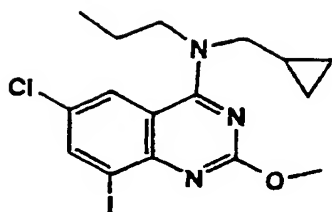
原料合成例 5 1



6-クロロ-2, 4-ジヒドロキシー-8-ヨードキナゾリン 3. 6 g をオキシ塩化リン 12 ml に懸濁し、N, N-ジメチルアニリン 2. 8 ml とともに加熱還流下 2 時間攪拌する。オキシ塩化リンを減圧下留去し、残渣にクロロホルムを加える。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で 3 回洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。残渣に酢酸エチルを加え、析出した結晶を濾取して 8-ヨード-2, 4, 6-トリクロロキナゾリンの粗精製物 1. 8 g を得る。この粗精製物をエタノール 20 ml に溶解し、ここに N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミンを加え、室温で 30 分間攪拌する。析出した結晶を濾取して、4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2, 6-ジクロロ-8-ヨードキナゾリン 1. 4 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ = 0. 34 (2H, d, J = 4. 8 Hz), 0. 65 (2H, d, J = 8 Hz), 0. 99 (3H, t, J = 7. 6 Hz), 1. 20 (1H, m), 1. 83 (2H, m), 3. 58 (2H, d, J = 6. 4 Hz), 3. 74 (2H, t, J = 7. 2 Hz), 7. 90 (1H, s), 8. 24 (1H, s)。

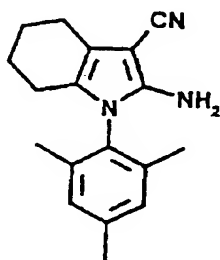
原料合成例 5 2



4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2,6-ジクロロ-8-ヨードキナゾリン 1.4 g をメタノール 20 ml に溶解し、ナトリウムメトキシド 350 mg とともに加熱還流下 4.5 時間攪拌する。反応系を室温に冷却した後、水を加えて、生じた沈殿を濾取する。得られた沈殿をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 6-クロロ-4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メトキシ-8-ヨードキナゾリン 440 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 0.27$ (2H, d, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 0.62 (2H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 0.96 (3H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 1.26 (1H, m), 1.80 (2H, m), 3.55 (2H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 3.71 (2H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 4.08 (3H, s), 7.87 (1H, s), 8.15 (1H, s)。

原料合成例 53

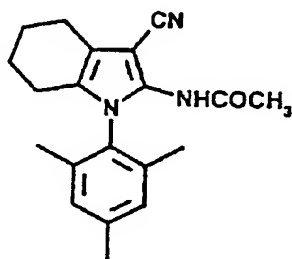


2-ヒドロキシシクロヘキサノン 11.4 g と 2,4,6-トリメチルアニリン 13.5 g の混合物のベンゼン 100 ml 溶液に、p-トルエンスルホン酸 0.

1 gを加え、Dean-Stark水分除去器を取り付けて2時間加熱還流した。理論量の水分を除去した後、50℃に冷却し、マロノニトリル6.6 gを加え、さらに5時間加熱還流した。冷却後、溶媒を留去し、生じた結晶をろ過し、エタノールで洗浄して2-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル17 gを淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ = 1.73 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 1.97 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 3.71 (brs, 2H), 6.97 (s, 2H)。

原料合成例 5 4

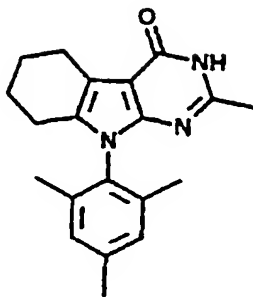


原料合成例 5 3 で得られた 2-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル 16 g のジクロロメタン 100 ml 溶液に氷冷下にて、ピリジン 10 ml と塩化アセチル 4.7 g を加えた。そのまま氷冷下で 5 時間攪拌した後、反応混合物を氷水に注ぎ、ジクロロメタン層を希塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して、2-アセチルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル 15 g を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ = 1.77 (m, 4H), 1.92 (s, 6H), 1.95 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.6

1 (m, 2H), 6.43 (brs, 1H), 6.94 (s, 2H)。

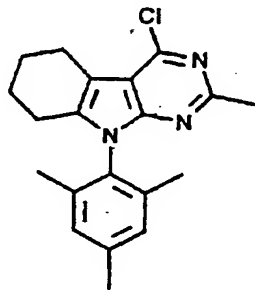
原料合成例 5 5



原料合成例 5 4 で得られた 2-アセチルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル 15 g を 85%リン酸 30 ml に懸濁し、130℃に加熱した油浴中で 30 分間加熱した。反応混合物を冷却後、氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-4(3H)-オン 9.22 g を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.81 (m, 4H), 1.88 (s, 6H), 2.09 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.94 (m, 2H), 6.98 (s, 2H), 12.14 (brs, 1H)。

原料合成例 5 6

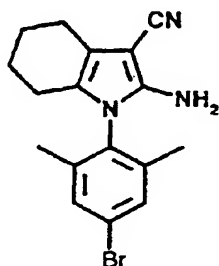


原料合成例 5 5 で得られた 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9-

(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-4(3H)-オン 9. 22 g とオキシ塩化リン 30 ml の混合物を 2 時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して 4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドールを赤色結晶として得た。それをイソプロピルエーテルで洗浄することによって黄色結晶 8. 56 g を得た。

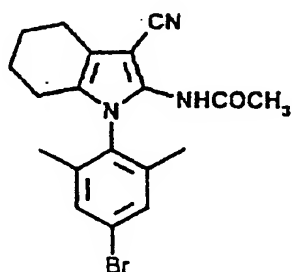
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.84 (s, 6H), 1.86 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 7.01 (s, 2H)。

原料合成例 57



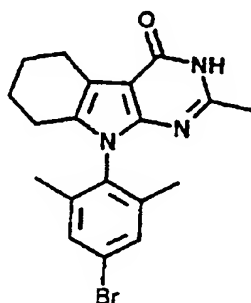
2-ヒドロキシシクロヘキサノンおよび 4-ブロモ-2, 6-ジメチルアニリンを用いて原料合成例 53 と同様に反応処理することにより、2-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-(4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

原料合成例 58



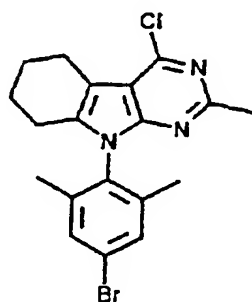
原料合成例 57 で得られる 2-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-(4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリルを用いて原料合成例 54 と同様に反応処理することにより、2-アセチルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-(4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリルを得る。

原料合成例 59



原料合成例 58 で得られる 2-アセチルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-(4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリルを用いて原料合成例 55 と同様に反応処理することにより、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェニル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-4(3H)-オンを得る。

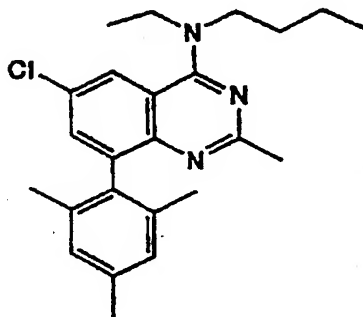
原料合成例 60



原料合成例 59 で得られる 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9-

(4-ブromo-2, 6-ジメチルフェニル) - 9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-4 (3H) -オンを用いて原料合成例 56 と同様に反応処理することにより、4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(4-ブromo-2, 6-ジメチルフェニル) - 9H-ピリミド [4, 5-b] インドールを得る。

実施例 1

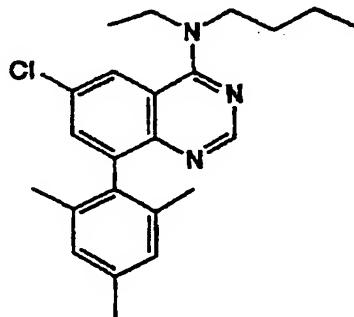


4-(N-ブチル-N-エチルアミノ) - 6-クロロ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 1.7 g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 670 mg、2, 4, 6-トリメチルフェニルホウ酸 3.1 g をベンゼン (20 ml) - エタノール (5 ml) - 2M炭酸ナトリウム水溶液 (4 ml) に溶解し、加熱還流下 9 日間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し水で 2 回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ) - 6-クロロ-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) キナゾリン 520 mg を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.00$ (3H, t), 1.37 (3H, t), 1.40 (2H, m), 1.79 (2H, m), 1.92 (6H, s), 2.36 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.62 (2H, t), 3.72 (2H, dd), 6.96 (2H, s), 7.37 (1H, d), 7.82 (1H, d)。

本化合物をさらにシュウ酸塩として酢酸エチルから再結晶することにより 4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン・2シュウ酸塩を得た。融点 180-182℃

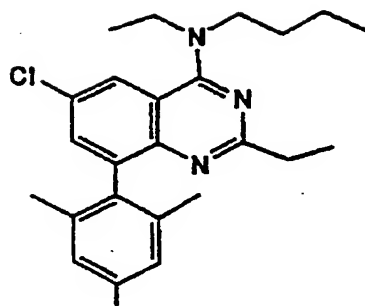
実施例 2



4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-ヨードキナゾリン 1.6 g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 400 mg、2,4,6-トリメチルフェニルホウ酸 1.8 g をベンゼン (20 ml) - エタノール (5 ml) - 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (4 ml) に溶解し、加熱還流下 7 日間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し水で 2 回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン 500 mg を油状物として得た。

本化合物をさらに塩酸塩としてイソプロピルエーテル-イソプロピルアルコールから再結晶することにより 4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン・1 塩酸塩・1 水和物を得た。融点 135-138℃

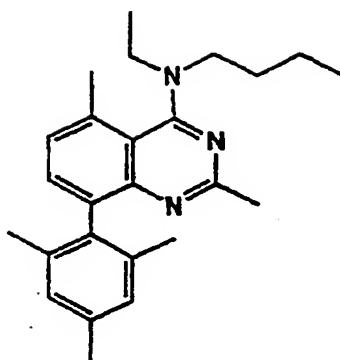
実施例 3



4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-エチル-8-ヨードキナゾリン 1.2 g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 650 mg、2,4,6-トリメチルフェニルホウ酸 690 mg をトルエン (7 ml) - エタノール (7 ml) - 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (7 ml) に溶解し、加熱還流下 21 時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し水で 2 回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-エチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン 510 mg を得た。本化合物をさらにシュウ酸塩として酢酸エチルから再結晶することにより、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-エチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン・3/2 シュウ酸塩を得た。融点 160-163℃

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : $\delta = 0.96$ (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.12 (3H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 1.34 (3H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.39 (2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.77-1.82 (2H, m), 1.82 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.58 (2H, q, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 3.66 (2H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 3.75 (2H, q, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 6.93 (2H, s), 7.49 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$)。

実施例 4



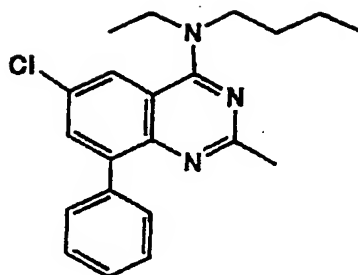
4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-8-ヨードキナゾリン 2.0 g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 600 mg、2,4,6-トリメチルフェニルホウ酸 1.1 g をトルエン (12 ml) - エタノール (12 ml) - 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (12 ml) に溶解し、加熱還流下 2 日間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し水で 2 回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン 570 mg を淡黄色結晶として得た。融点 58-61℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ = 0.74 (3H, t), 1.11-1.15 (5H, m), 1.50 (2H, m), 1.90 (3H, s), 1.93 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.25 (2H, m), 3.76 (1H, m), 3.87 (1H, m), 6.97 (2H, s), 7.16 (1H, d), 7.28 (1H, d)。

実施例 5

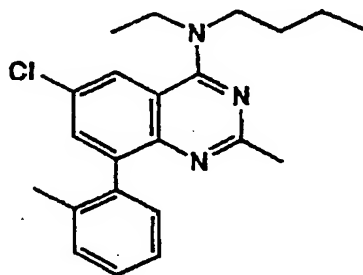
テルによる再結晶により精製した。融点 $138 - 142^{\circ}\text{C}$

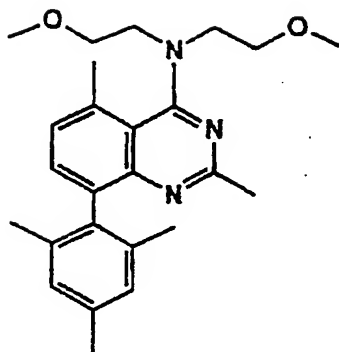
実施例 8



4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 1.2 g 、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 350 mg 、フェニルホウ酸 480 mg をトルエン (7 ml) - エタノール (7 ml) - 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (7 ml) に溶解し、加熱還流下 4.5 時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し水で 2 回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-フェニルキナゾリン 620 mg を得た。本化合物はさらにイソプロピルエーテルによる再結晶により精製した。融点 $74 - 75^{\circ}\text{C}$

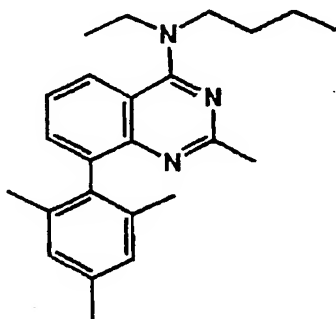
実施例 9





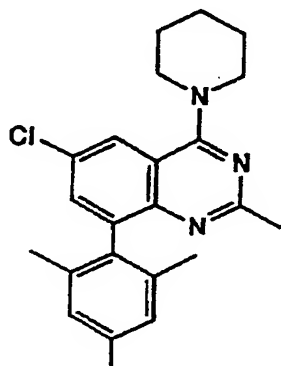
8-ヨード-4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-2,5-ジメチルキナゾリン 600 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 150 mg、2,4,6-トリメチルフェニルホウ酸 300 mg を、トルエン (3.2 ml) - エタノール (3.2 ml) - 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (3.2 ml) に溶解し、加熱還流下 19 時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し水で 2 回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-2,5-ジメチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン 100 mg を得た。本化合物はさらにイソプロピルエーテルによる再結晶により精製した。融点 97-100℃

実施例 6



4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 920 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 290 mg、2, 4, 6-トリメチルフェニルホウ酸 530 mg をトルエン (6 ml) - エタノール (6 ml) - 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (6 ml) に溶解し、加熱還流下 4 時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し水で 2 回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) キナゾリン 210 mg を得た。本化合物はさらにイソプロピルアルコールからの再結晶により精製した。融点 70-72℃

実施例 7



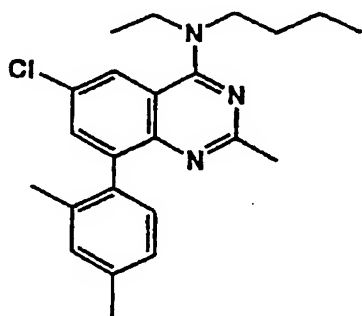
6-クロロ-8-ヨード-2-メチル-4-ピペリジノキナゾリン 910 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 270 mg、2, 4, 6-トリメチルフェニルホウ酸 500 mg をトルエン (6 ml) - エタノール (6 ml) - 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (6 ml) に溶解し、加熱還流下 3 時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し水で 2 回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、6-クロロ-2-メチル-4-ピペリジノ-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) キナゾリン 170 mg を得た。本化合物はさらにイソプロピルエー

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 800 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 230 mg、2-メチルフェニルホウ酸 360 mg をトルエン (4.7 ml) - エタノール (4.7 ml) - 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (4.7 ml) に溶解し、加熱還流下 5 時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し水で 2 回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-(2-メチルフェニル)キナゾリン 570 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.00$ (3H, t), 1.35 (3H, t), 1.44 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.63 (2H, t), 3.72 (2H, dd), 7.29 (4H, m), 7.48 (1H, s), 7.83 (1H, s)。

本化合物をさらにシュウ酸塩として酢酸エチル-エタノールから再結晶することにより、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-(2-メチルフェニル)キナゾリン・3/2 シュウ酸塩を得た。融点 $159 - 162^\circ\text{C}$

実施例 10



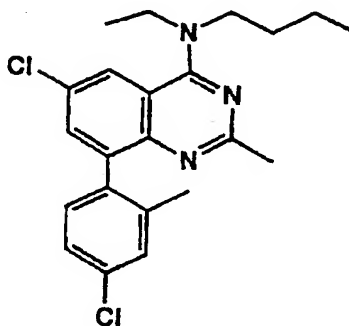
4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-ヨード-2-メチ

ルキナゾリン 800 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 350 mg、2, 4-ジメチルフェニルホウ酸 490 mg をトルエン (4.7 ml) - エタノール (4.7 ml) - 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (4.7 ml) に溶解し、加熱還流下 3.5 時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し水で 2 回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-(2, 4-ジメチルフェニル) キナゾリン 500 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ = 1.00 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.43 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.62 (2H, t), 3.71 (2H, dd), 7.09 (3H, m), 7.47 (1H, d), 7.83 (1H, d)。

本化合物をさらにシュウ酸塩として酢酸エチルから再結晶することにより、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-(2, 4-ジメチルフェニル) キナゾリン・3/2 シュウ酸塩・1/2 水和物を得た。融点 148-151°C

実施例 11



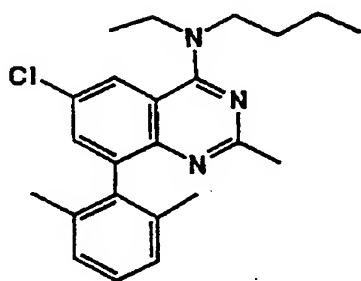
4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-ヨード-2-メチ

ルキナゾリン 800 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 230 mg、4-クロロ-2-メチルフェニルホウ酸 440 mg をトルエン (4.7 ml) - エタノール (4.7 ml) - 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (4.7 ml) に溶解し、加熱還流下 3 時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し水で 2 回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-(4-クロロ-2-メチルフェニル)キナゾリン 630 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 0.98$ (3H, t), 1.34 (3H, t), 1.42 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.60 (2H, t), 3.69 (2H, dd), 7.14 (1H, d), 7.23 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.82 (1H, s)。

本化合物をさらにシュウ酸塩として酢酸エチルから再結晶することにより、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-(4-クロロ-2-メチルフェニル)キナゾリン・3/2 シュウ酸塩を得た。融点 146 - 149 °C

実施例 12



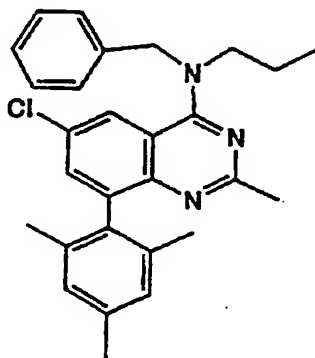
4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-ヨード-2-メチ

ルキナゾリン 800 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 230 mg、2, 6-ジメチルフェニルホウ酸 390 mg をトルエン (4.7 ml) - エタノール (4.7 ml) - 2M 炭酸ナトリウム水溶液 (4.7 ml) に溶解し、加熱還流下 2 日間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し水で 2 回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-(2, 6-ジメチルフェニル) キナゾリン 140 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.01$ (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.38 (3H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.44 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.05 (6H, s), 2.44 (3H, s), 3.63 (2H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 3.71 (2H, m), 7.13 (2H, d), 7.22 (1H, m), 7.38 (1H, d), 7.84 (1H, d)。

本化合物をさらにシュウ酸塩として酢酸エチルから再結晶することにより、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-(2, 6-ジメチルフェニル) キナゾリン・3/2 シュウ酸塩を得た。融点 $156 - 158^\circ\text{C}$

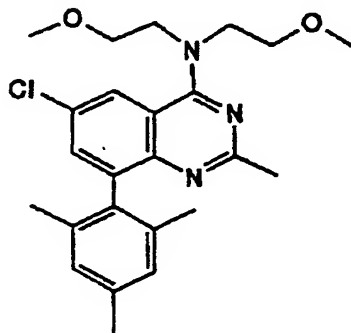
実施例 13



4-(N-ベンジル-N-プロピルアミノ)-6-クロロ-8-ヨード-2-

メチルキナゾリン 800 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 208 mg、2, 4, 6-トリメチルフェニルホウ酸 380 mg をトルエン (4.2 ml) - エタノール (4.2 ml) - 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (4.2 ml) に溶解し、加熱還流下 36 時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し水で 2 回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ベンジル-N-プロピルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリン 180 mg を得た。本化合物はさらにヘキサンより再結晶して精製した。融点 129-130℃

実施例 14



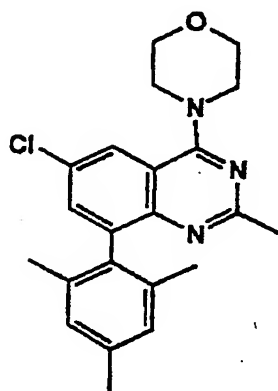
4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-6-クロロ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 1.0 g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 270 mg、2, 4, 6-トリメチルフェニルホウ酸 540 mg をトルエン (6 ml) - エタノール (6 ml) - 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (6 ml) に溶解し、加熱還流下 38 時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し飽和食塩水で 2 回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-6-クロロ-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリン 260 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.89$ (6H, s), 2.34 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.40 (6H, s), 3.76 (4H, t, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 3.91 (4H, t, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 6.94 (2H, s), 7.37 (1H, s), 8.24 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$)。

本化合物をさらにシュウ酸塩として酢酸エチルから再結晶することにより、6-クロロ-4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-6-クロロ-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン・3/2シュウ酸塩を得た。融点 $119 - 121^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : $\delta = 1.81$ (6H, s), 2.07 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.50 (2H, br. s), 3.71 (4H, t), 3.90 (4H, t), 6.92 (2H, s), 7.47 (1H, s), 8.40 (1H, s)。

実施例 15

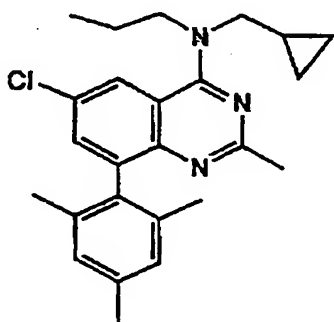


6-クロロ-8-ヨード-2-メチル-4-モルホリノキナゾリン 600 mg 、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 180 mg 、2,4,6-トリメチルフェニルホウ酸 350 mg をトルエン (4 ml) - エタノール (4 ml) - 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (4 ml) に溶解し、加熱還流下 42 時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し飽和食塩水で 2 回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、6-クロロ-2-メチル-4-モルホリノ-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリン130mgを得た。融点203-205℃

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : $\delta=1.89$ (6H, s), 2.34 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.70 (4H, t, $J=4.2\text{ Hz}$), 3.91 (4H, t, $J=4.1\text{ Hz}$), 6.95 (2H, s), 7.41 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$)。

実施例 16



6-クロロ-4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-8-ヨード-2-メチルキナゾリン800mg、テトラキストリフェニルホスフィンバラジウム220mg、2, 4, 6-トリメチルフェニルホウ酸310mgをトルエン(5ml)-エタノール(5ml)-2M炭酸ナトリウム水溶液(5ml)に溶解し、加熱還流下36時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し水で2回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、6-クロロ-4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリン180mgを得た。

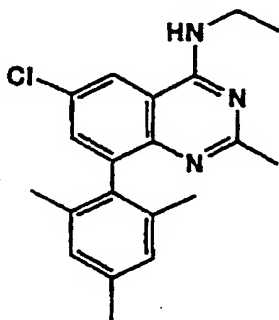
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta=0.29$ (2H, m), 0.61 (2H, m), 0.99 (3H, t), 1.26 (1H, m), 1.84 (2H, m), 1.92 (6H, s), 2.36 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.5

5 (2 H, d), 3.70 (2 H, t), 6.96 (2 H, s), 7.38 (1 H, s), 7.99 (1 H, s)。

本化合物をさらにシュウ酸塩として酢酸エチルから再結晶することにより、6-クロロ-4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン・3/2シュウ酸塩を得た。

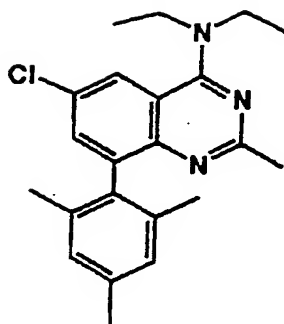
融点 171-172℃

実施例 17



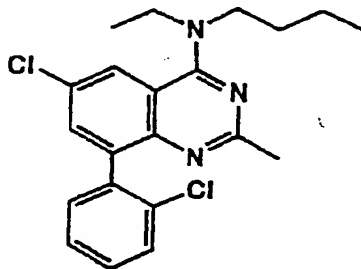
6-クロロ-4-エチルアミノ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 700 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 230 mg、2,4,6-トリメチルフェニルホウ酸 430 mg をトルエン (5 ml) - エタノール (5 ml) - 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (5 ml) に溶解し、加熱還流下 23 時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し水で 2 回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後に、イソプロピルエーテル-酢酸エチルから再結晶し、6-クロロ-4-エチルアミノ-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン 61 mg を得た。融点 251-252℃

実施例 18



6-クロロ-4-ジエチルアミノ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 870 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 270 mg、2, 4, 6-トリメチルフェニルホウ酸 500 mg をトルエン (6 ml) - エタノール (6 ml) - 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (6 ml) に溶解し、加熱還流下 70 時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し水で 2 回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後に、イソプロピルエーテルから再結晶し、6-クロロ-4-ジエチルアミノ-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) キナゾリン 260 mg を得た。融点 137 - 138 °C

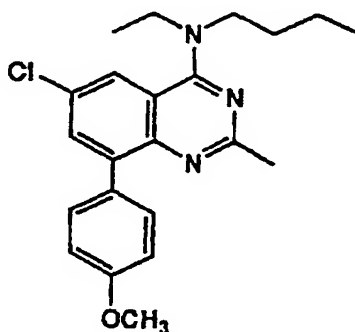
実施例 19



4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 800 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 230 mg、2-クロロフェニルホウ酸 400 mg を用いトルエン (4.7 ml) - エ

タノール (4.7 ml) - 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (4.7 ml) に溶解し、加熱還流下 5 時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し水で 2 回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-(2-クロロフェニル)-2-メチルキナゾリン 780 mg を得た。本化合物をヘキサンから再結晶することによりさらに精製した。融点 87-88 °C

実施例 20



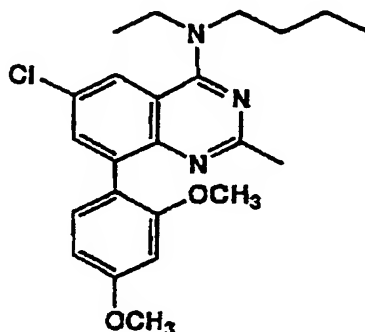
4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 800 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 230 mg、4-メトキシフェニルホウ酸 390 mg をトルエン (4.7 ml) - エタノール (4.7 ml) - 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (4.7 ml) に溶解し、加熱還流下 4 時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し水で 2 回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-(4-メトキシフェニル)キナゾリン 714 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 0.99 (3H, t), 1.35 (3H, t), 1.42 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.56 (3H, s), 3.61 (2H, t), 3.68 (2H, dd), 3.88 (3H, s), 7.

0.0 (2H, d), 7.62 (1H, s), 7.68 (2H, d), 7.77 (1H, s)。

本化合物をさらにシュウ酸塩として酢酸エチルから再結晶することにより、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-(4-メトキシフェニル)キナゾリン・3/2シュウ酸塩を得た。融点139-140℃

実施例 21

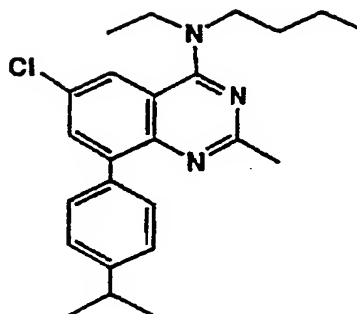


4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-ヨードキナゾリン770mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム440mg、2,4-ジメトキシフェニルホウ酸520mgをトルエン(5ml)-エタノール(5ml)-2M炭酸ナトリウム水溶液(5ml)に溶解し、加熱還流下14時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し水で2回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-メチルキナゾリン730mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ = 0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.28 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.30-1.41 (2H, m), 1.76 (2H, tt, J = 7.5, 7.8 Hz), 2.34 (3H, s), 3.59 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.65 (3H, s), 3.68 (2H, q, J = 6.8 Hz), 3.81 (3H, s), 6.59 (1H, dd, J = 6.3,

1. 9 Hz), 6. 66 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7. 13 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7. 54 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7. 79 (1H, d, $J=2.0$ Hz)。

実施例 2 2



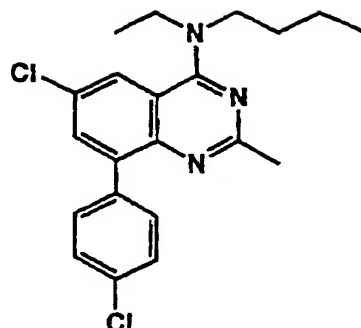
4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 800 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 230 mg、4-イソプロピルフェニルホウ酸 390 mg を用いトルエン (4. 7 ml) - エタノール (4. 7 ml) - 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (4. 7 ml) に溶解し、加熱還流下 6 時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し水で 2 回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチルキナゾリン 565 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : $\delta=1.00$ (3H, t), 1. 35 (1H, m), 1. 78 (2H, m), 2. 56 (3H, s), 2. 99 (1H, m), 3. 61 (2H, t), 3. 70 (2H, dd), 7. 32 (2H, d), 7. 64 (1H, s), 7. 65 (2H, d), 7. 78 (1H, s)。

本化合物をさらにシュウ酸塩として酢酸エチルから再結晶することにより、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-(4-イソプロピルフェニル)キナゾリン・3/2 シュウ酸塩を得た。融点 118-120℃

(分解)

実施例 23

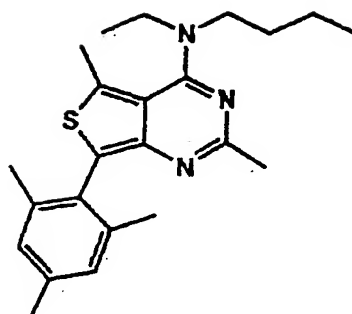


4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 800 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 230 mg、4-クロロフェニルホウ酸 402 mg をトルエン (4.7 ml) - エタノール (4.7 ml) - 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (4.7 ml) に溶解し、加熱還流下 8 時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し水で 2 回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-(4-クロロフェニル)-2-メチルキナゾリン 714 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.00$ (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.36 (3H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.41 (2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.77 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.61 (2H, t, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 3.70 (2H, dd, $J = 7.3 \text{ Hz}$, $J = 14.1 \text{ Hz}$), 7.42 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J = 2.5 \text{ Hz}$), 7.65 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J = 2.5 \text{ Hz}$).

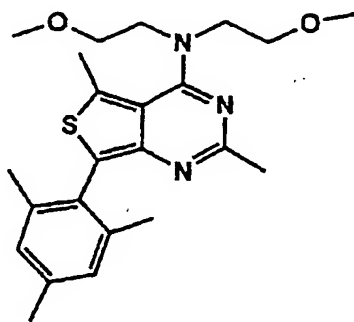
本化合物をさらにシュウ酸塩として酢酸エチルから再結晶することにより、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-(4-クロロフェニル)キナゾリン・3/2 シュウ酸塩を得た。融点 $117 - 119^\circ\text{C}$ (分解)

実施例 2 4



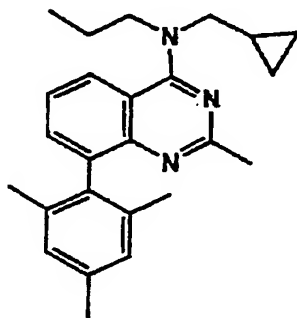
4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-ヨード-チエノ〔3,4-d〕ピリミジン 1.7 g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 500 mg、2,4,6-トリメチルフェニルホウ酸 930 mg をトルエン (10 ml) - エタノール (10 ml) - 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (10 ml) に溶解し、加熱還流下 21 時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し水で 2 回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)-チエノ〔3,4-d〕ピリミジン 440 mg を得た。本化合物はヘキサンから再結晶することによりさらに精製した。融点 105-107℃

実施例 2 5



4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-2,5-ジメチル-7-ヨードチエノ〔3,4-d〕ピリミジン2.0g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム500mg、2,4,6-トリメチルフェニルホウ酸990mgをトルエン(10ml)-エタノール(10ml)-2M炭酸ナトリウム水溶液(10ml)に溶解し、加熱還流下32時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し水で2回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)チエノ〔3,4-d〕ピリミジン120mgを得た。本化合物はヘキサンから再結晶することによりさらに精製した。融点90-91℃

実施例26

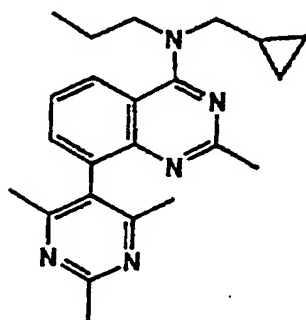


4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-8-ヨード-2-メチルキナゾリン800mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム243mg、2,4,6-トリメチルフェニルホウ酸443mgをトルエン(6ml)-エタノール(6ml)-2M炭酸ナトリウム水溶液(6ml)に溶解し、加熱還流下30時間攪拌する。反応系を室温に戻し、酢酸エチルを加え、有機層を水で洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン200mgを得た。本化合物をイソプロピルアル

コールから再結晶することによりさらに精製した。融点 $75 - 77^{\circ}\text{C}$ 。

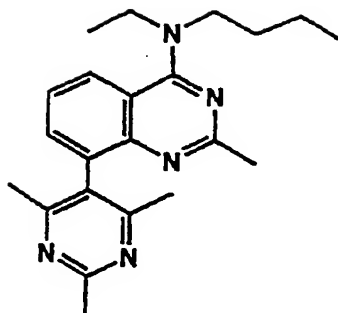
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 0.27$ (1H, dd, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 10.8 Hz), 0.60 (1H, dd, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 13.2 Hz), 0.98 (3H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 1.26 (1H, m), 1.84 (2H, m), 1.92 (6H, s), 2.37 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.58 (2H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.72 (2H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 6.98 (2H, s), $7.34 - 7.42$ (2H, m), 7.92 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$)。

実施例 27



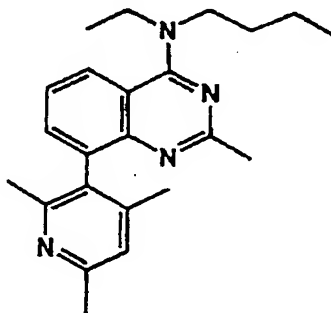
4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-8-ヨード-2-メチルキナゾリン、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジエチル(2,4,6-トリメチルピリミジン-5-イル)ボランを用いて実施例3と同様の条件下反応を行い、4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルピリミジン-5-イル)キナゾリンを得ることができる。

実施例 28



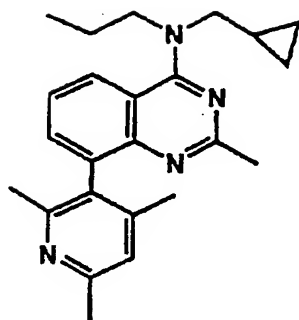
4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-8-ヨード-2-メチルキナゾリン、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジエチル(2,4,6-トリメチルピリミジン-5-イル)ボランを用いて実施例3と同様の条件下反応を行い、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルピリミジン-5-イル)キナゾリンを得ることができる。

実施例 29



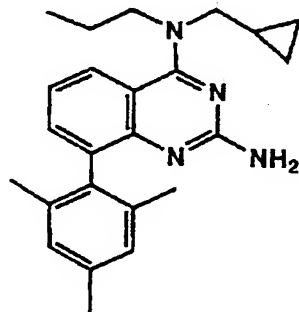
4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-8-ヨード-2-メチルキナゾリン、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジエチル(2,4,6-トリメチルピリジン-3-イル)ボランを用いて実施例3と同様の条件下反応を行い、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルピリジン-3-イル)キナゾリンを得ることができる。

実施例 30



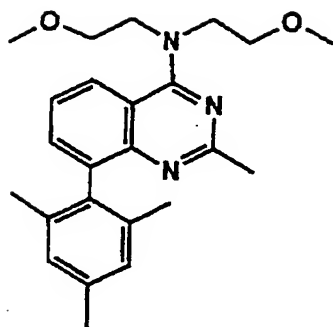
4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-8-ヨード-2-メチルキナゾリン、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジエチル(2,4,6-トリメチルピリジン-3-イル)ボランを用いて実施例3と同様の条件下反応を行い、4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルピリジン-3-イル)キナゾリンを得ることができる。

実施例 3 1



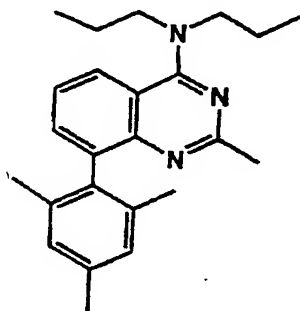
2-アミノ-4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-8-ヨードキナゾリン、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、2,4,6-トリメチルフェニルホウ酸を用いて実施例3と同様の条件下反応を行い、2-アミノ-4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリンを得ることができる。

実施例 3 2



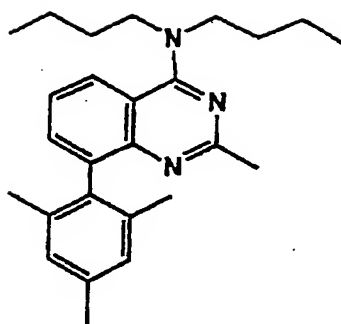
4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、2, 4, 6-トリメチルフェニルホウ酸を用いて実施例 3 と同様の条件下反応を行い、4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリンを得ることができる。

実施例 3 3



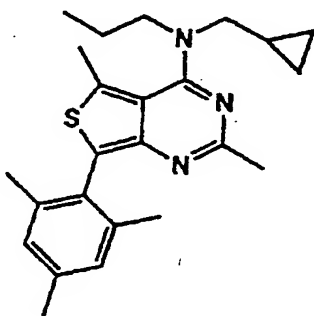
4-ジプロピルアミノ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、2, 4, 6-トリメチルフェニルホウ酸を用いて実施例 3 と同様の条件下反応を行い、4-ジプロピルアミノ-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリンを得ることができる。

実施例 3 4



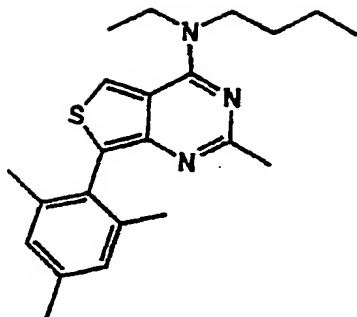
4-ジブチルアミノ-8-ヨード-2-メチルキナゾリン、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、2, 4, 6-トリメチルフェニルホウ酸を用いて実施例3と同様の条件下反応を行い、4-ジブチルアミノ-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリンを得ることができる。

実施例35



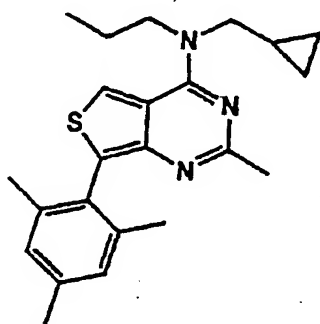
4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2, 5-ジメチル-7-ヨード-チエノ〔3, 4-d〕ピリミジン、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、2, 4, 6-トリメチルフェニルホウ酸を用い、実施例3と同様の条件下反応を行い、4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2, 5-ジメチル-7-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)チエノ〔3, 4-d〕ピリミジンを得ることができる。

実施例36



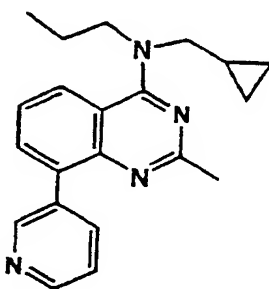
7-ブromo-4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2-メチルチエノ〔3, 4-d〕ピリミジン680mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム240mg、2, 4, 6-トリメチルフェニルホウ酸440mgをトルエン(5ml)-エタノール(5ml)-2M炭酸ナトリウム水溶液(5ml)に溶解し、加熱還流下20時間攪拌する。反応系を室温まで冷却し、酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2-メチル-7-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)チエノ〔3, 4-d〕ピリミジン450mgを得た。本化合物をさらにフマル酸塩として、酢酸エチルから再結晶することにより、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2-メチル-7-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)チエノ〔3, 4-d〕ピリミジン・3/2フマル酸塩を得た。融点184-186℃(分解)。

実施例37



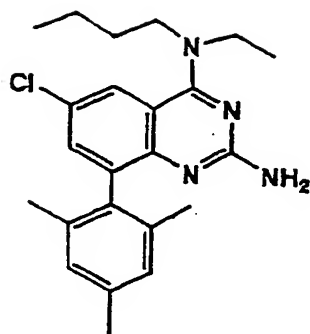
4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-7-ヨード-2-メチルチエノ〔3, 4-d〕ピリミジン、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、2, 4, 6-トリメチルフェニルホウ酸を用い、実施例3と同様の条件下反応を行い、4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-7-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-チエノ〔3, 4-d〕ピリミジンを得ることができる。

実施例 3 8



4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-8-ヨード-2-メチルキナゾリン 800 mg, テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 243 mg, ジエチル-(3-ピリジル) ボラン 401 mg をトルエン (6 ml) - エタノール (6 ml) - 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (6 ml) に溶解し、加熱還流下 5.5 時間攪拌する。反応系を室温に戻し、酢酸エチルを加え、有機層を水で洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-8-(ピリジン-3-イル) キナゾリンを得た。さらに本化合物を塩酸塩とし、酢酸エチル-エタノールから再結晶することにより、4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-8-(ピリジン-3-イル) キナゾリン・塩酸塩を得た。融点 178-180℃。

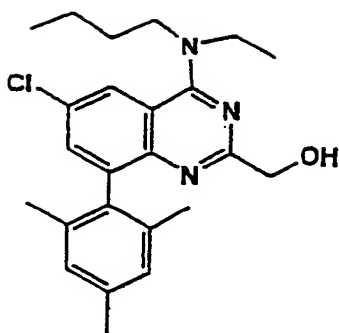
実施例 3 9



2-アミノ-4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-ヨードキナゾリン 230 mg, テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 66 mg, 2, 4, 6-トリメチルフェニルホウ酸 120 mg をトルエン (1.4 ml) - エタノール (1.4 ml) - 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (1.4 ml) に溶解し、加熱還流下 12 時間攪拌する。反応系を室温に戻し、酢酸エチルを加え、有機層を水で洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去する。残渣に酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取して 2-アミノ-4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリン 82 mg を得た。融点 192-194 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.00 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.41 (2H, m), 1.78 (6H, s), 2.36 (3H, s), 3.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.65 (2H, dd, J = 6.8 Hz), 4.75 (2H, br), 6.95 (2H, s), 7.23 (1H, s), 7.70 (1H, s)。

実施例 40



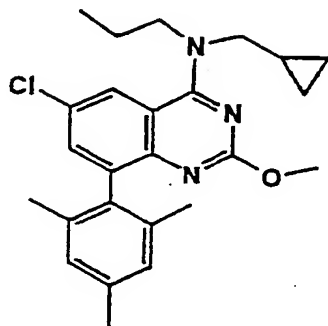
2-アセトキシメチル-4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-ヨードキナゾリン 840 mg, テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 208 mg, 2, 4, 6-トリメチルフェニルホウ酸 377 mg をトルエン (5 ml) - エタノール (5 ml) - 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (5 ml) に溶解し、加熱還流下 4 時間攪拌する。さらにテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 100 mg, 2, 4, 6-トリメチルフェニルホウ酸 180 mg、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 3 ml を加え 12.5 時間加熱還流下攪拌する。反応系を室温に戻し、酢酸エチルを加え、有機層を水で洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-ヒドロキシメチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリンの粗精製物 580 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ = 1.00 (3H, t), 1.38 (5H, m), 1.81 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.32 (2H, s), 3.64 (2H, t), 3.74 (2H, dd), 6.91 (2H, s), 7.44 (1H, s), 7.85 (1H, s)。

本化合物をさらにシュウ酸塩として酢酸エチル-エタノールより再結晶を行い、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-ヒドロキシメチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリン・2シュウ酸塩を得た。融点 149-151°C。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) $\delta=0.95$ (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.35 (5H, m), 1.82 (8H, m), 3.68 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.75 (2H, dd, $J=6.8\text{ Hz}$, 13.6 Hz), 4.29 (2H, s), 6.93 (2H, s), 7.54 (1H, s), 7.91 (1H, s)。

実施例 41

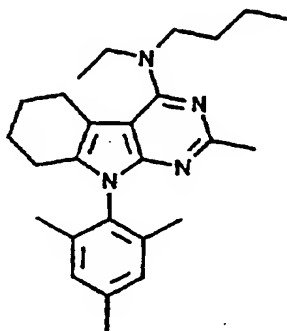


6-クロロ-4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メトキシ-8-ヨードキナゾリン 440 mg, テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 115 mg, 2, 4, 6-トリメチルフェニルホウ酸 213 mg をトルエン (3 ml) - エタノール (3 ml) - 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (3 ml) に溶解し、加熱還流下 6.5 時間攪拌する。さらにテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 115 mg, 2, 4, 6-トリメチルフェニルホウ酸 213 mg、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 3 ml を加え 11.5 時間加熱還流下攪拌する。反応系を室温に戻し、酢酸エチルを加え、有機層を水で洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、イソプロピルアルコールより再結晶を行い 6-クロロ-4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メトキシ-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリンを得た。融点 $93-96^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta=0.28$ (2H, dd, $J=4.9\text{ Hz}$, 1

0. 2 Hz), 0. 63 (2H, dd, $J=5. 8$ Hz, 13. 2 Hz), 1. 00 (3H, t, $J=7. 3$ Hz), 1. 26 (1H, m), 1. 85 (2H, m), 1. 93 (6H, s), 2. 34 (3H, s) 3. 58 (2H, d, $J=6. 3$ Hz), 3. 74 (5H, m), 6. 93 (2H, s), 7. 37 (1H, s), 7. 88 (1H, s)。

実施例 4 2

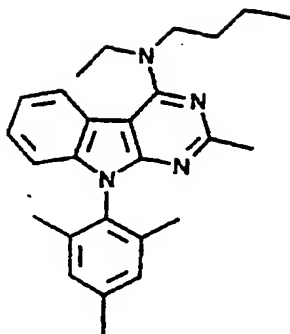


ジメチルスルホキシド 15 ml に 4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール 2 g を溶解し、N-エチルブチルアミン 6 g を加え、100℃にて3時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して油状物を得た。それをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール 2. 18 g を淡黄色結晶として得た。融点 90-92℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) $\delta=0. 94$ (t, 3H, $J=7. 4$ Hz), 1. 23 (t, 3H, $J=7. 4$ Hz), 1. 35 (m, 2H), 1. 63 (m, 2H), 1. 82 (m, 4H), 1. 85 (s, 6H), 2. 21 (m, 2H), 2. 34 (s, 3H), 2. 44 (s, 3H), 2. 84 (m, 2H), 3. 58 (t, 2H, $J=7. 4$ Hz), 3. 65 (q, 2H, $J=7. 4$ Hz), 6.

9.7 (s, 2H)。

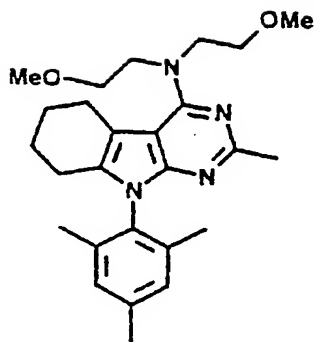
実施例 4.3



実施例 4.2 で得られた 4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール 0.65 g を硝酸-エタノール (1:30) 15 ml に溶解し、10 時間加熱還流した。冷却後、希塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して油状物を得た。それをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール 113 mg を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ = 0.94 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.32 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.39 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.84 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.77 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.85 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 6.90 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.84 (m, 1H)。

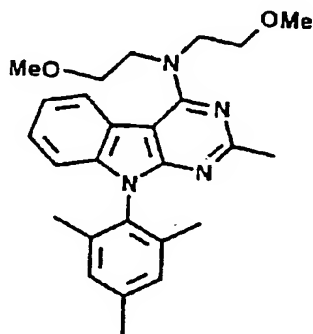
実施例 4.4



ジメチルスルホキシド 20 ml に 4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド〔4, 5-b〕インドール 2 g を溶解し、ビス(2-メトキシエチル)アミン 8 g を加え、100℃にて5時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して油状物を得た。それをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド〔4, 5-b〕インドール 1.67 g を淡黄色結晶として得た。融点 100-101℃。

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1.80 (m, 4H), 1.84 (s, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 3.37 (s, 6H), 3.67 (t, 4H, J = 6.4 Hz), 3.88 (t, 4H, J = 6.4 Hz), 6.96 (s, 2H)。

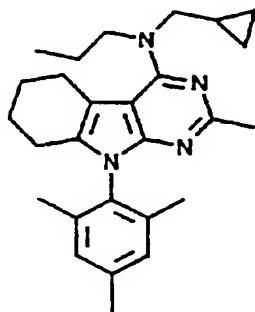
実施例 45



実施例 4 4 で得られた 4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド〔4, 5-b〕インドール 1 g を硝酸-エタノール (1 : 3 0) 2 0 m l に溶解し、1 0 時間加熱還流した。冷却後、希塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して油状物を得た。それをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド〔4, 5-b〕インドール 2 0 0 m g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 1. 8 3 (s, 6 H), 2. 3 7 (s, 3 H), 2. 5 4 (s, 3 H), 3. 3 7 (s, 6 H), 3. 7 4 (t, 4 H, J = 6. 4 H z), 4. 0 8 (t, 4 H, J = 6. 4 H z), 6. 9 0 (m, 1 H), 7. 0 8 (s, 2 H), 7. 2 9 (m, 2 H), 7. 9 4 (m, 1 H)。

実施例 4 6

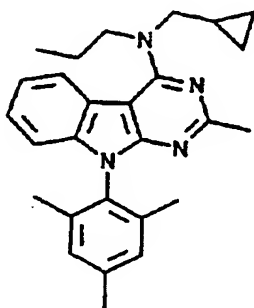


ジメチルスルホキシド 2 0 m l に 4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド〔4, 5-b〕インドール 2 g を溶解し、N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミン・塩酸塩 1. 8 g およびトリエチルアミン 2 m l を加え、1 0 0 °C にて 8 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して油状物を得た。

それをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール1. 48 gを淡黄色結晶として得た。融点112-113℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 0. 20 (m, 2H), 0. 53 (m, 2H), 0. 93 (t, 3H, J = 7. 4 Hz), 1. 10 (m, 1H), 1. 69 (m, 2H), 1. 80 (m, 4H), 1. 86 (s, 6H), 2. 20 (m, 2H), 2. 33 (s, 3H), 2. 44 (s, 3H), 2. 86 (m, 2H), 3. 49 (d, 2H, J = 6. 3 Hz), 3. 68 (t, 2H, J = 7. 4 Hz), 6. 96 (s, 2H)。

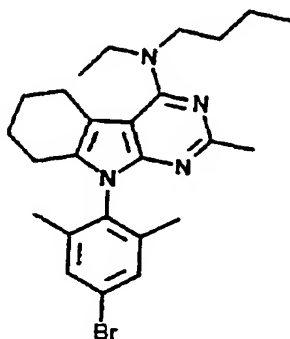
実施例 47



実施例 46 で得られた 4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール 1 g を硝酸-エタノール (1 : 30) 20 ml に溶解し、10 時間加熱還流した。冷却後、希塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して油状物を得た。それをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール 120 mg を黄色油状物として得た。

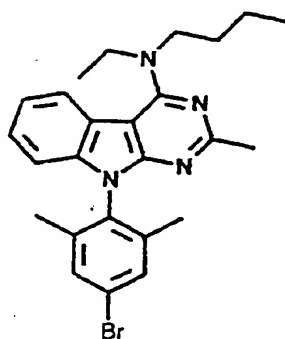
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 0.20$ (m, 2H), 0.55 (m, 2H), 0.93 (t, 3H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 1.12 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.84 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.68 (d, 2H, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 3.86 (t, 2H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 6.89 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.90 (m, 1H)。

実施例 48



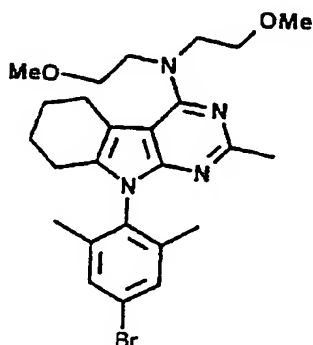
4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(4-ブromo-2, 6-ジメチルフェニル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドールを用いて実施例 42 と同様に反応処理することにより、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(4-ブromo-2, 6-ジメチルフェニル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドールを得る。

実施例 49



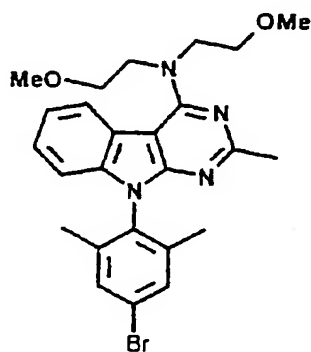
実施例 48 で得られる 4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドールを用いて実施例 43 と同様に反応処理することにより、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2-メチル-9-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドールを得る。

実施例 50



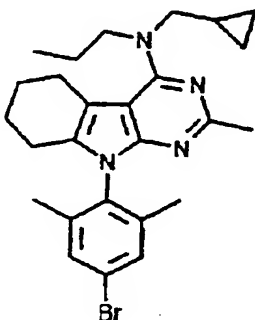
4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドールを用いて実施例 44 と同様に反応処理することにより、4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドールを得る。

実施例 51



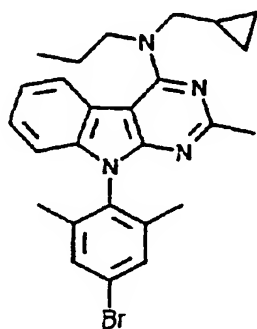
実施例 50 で得られる 4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェニル)-9H-ピリミド〔4, 5-b〕インドールを用いて実施例 43 と同様に反応処理することにより、4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-2-メチル-9-(4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェニル)-9H-ピリミド〔4, 5-b〕インドールを得る。

実施例 52



4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェニル)-9H-ピリミド〔4, 5-b〕インドールを用いて実施例 46 と同様に反応処理することにより、4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェニル)-9H-ピリミド〔4, 5-b〕インドールを得る。

実施例 53



実施例 52 で得られる 4- (N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9- (4-プロモ-2, 6-ジメチルフェニル) -9H-ピリミド [4, 5-b] インドールを用いて実施例 43 と同様に反応処理することにより、4- (N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ) -2-メチル-9- (4-プロモ-2, 6-ジメチルフェニル) -9H-ピリミド [4, 5-b] インドールを得る。

製剤処方例 1

本発明化合物 50 mg を乳糖 98 mg とトウモロコシデンプン 45 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 3 mg と練合機中で十分に練合する。練合物を 200 メッシュの篩に通し、50℃で乾燥し、さらに 24 メッシュの篩に通す。タルク 3 mg およびステアリン酸マグネシウム 1 mg と混合し、直径 9 mm の杵を用いて重量 200 mg の錠剤を得る。この錠剤は必要に応じ、糖衣またはフィルムコート処理することができる。

実験例 1 : CRF 受容体に対する置換能

[125 I] (Tyr⁰) r/hCRF (アマシャム株式会社) 結合力試験を CRF 受容体高発現細胞を用い、シンチレーション・プロキシミティ・アッセイ (SPA) 法により行った。ヒト CRF1 受容体高発現細胞より調製したマイクロソーム分画をアッセイバッファー (50 mM Tris-HCl、2 mM EGTA、10 mM 塩化マグネシウム、0.1% ウシ血清アルブミン、pH 7.4) に懸濁して実験に用いた。次にマイクロソーム懸濁液に濃度既知の試験化合物とヨウ化チロシン r/hCRF (最終濃度 0.25 nM) および Wheat germ Agglutinin SPA ビーズ (アマシャム株式会社) を加え、室温で 90 分間インキュベートした。その後、室温に 60 分間静置し、プレートカウンター (1450 Micro Beta PLUS : ファルマシアバイオテク株式会社) にて放射能活性を測定した。

本発明化合物のヒト CRF1 受容体に対する結合力はヨウ化チロシン r/hCRF をその部位から置換する能力によって評価されるものであり、IC₅₀ 値 (

nM) で表される。試験の結果、本発明化合物はヒトCRF1受容体に対し、 $IC_{50} < 500$ nMの阻害を示した。

実験例2：細胞内cAMP産生を指標としたアンタゴニスト活性

実験はモレキュラー・ファーマコロジー (Molecular Pharmacology) 第45巻、878頁(1994年)に記載の方法に準じて行った。マウスCRF1受容体高発現細胞をアッセイバッファー[250mMシュクロース、75mM Tris-HCl, pH7.4、12.5mM塩化マグネシウム、1.5mM EDTA、1mMジチオトレイトール、0.2mM二亜硫酸ナトリウム、100mM IBMX (3-イソブチル-1-メチルキサンチン)]に懸濁して実験に用いた。次に細胞懸濁液に濃度既知の試験化合物を加え、37℃で5分間プレインキュベーションした。引き続きr/hCRF(終濃度1nM)を加え、37℃で3分間インキュベーションした。その後100℃に3分間加熱して反応を停止した。この懸濁液を遠心し、上清のcAMP濃度をサイクリックAMPキット「ヤマサ」(ヤマサ醤油株式会社)を用いて定量した。本発明化合物のマウスCRF1受容体に対するアンタゴニスト活性はr/hCRFによるcAMP産生を抑制する能力によって評価されるものであり、 IC_{50} (nM) で表される。試験の結果、 $IC_{50} < 500$ nMの阻害を示した。

以上の実験を含む種々の薬理学的研究から、本発明の一般式(I)の化合物がヒト型のCRF受容体に対し優れた阻害活性をもつことが示された。また本発明化合物の種々の疾患の病態モデル動物に対する効果については、以下に示す実験により明らかにすることができる。

実験例3：うつ病病態モデルラットを用いた実験

デプレッション・アンド・マニア (Depression and Mania) (From Neurobiology to Treatment: Raven Press, NY (1995)) に準じて行う。ラットは入荷後、個別飼育し、給水瓶は1個のみとして飼育する。予備飼育後、1週間に1日だけショ糖水を入れた給水瓶と水を入れた瓶の2本を飼育ケージに差し込み、ラットに自

由摂取させる。ショ糖水の消費量が一定したのを確認後、ラットに生理食塩水または試験化合物を1日1回経口投与し、その後比較的軽度のストレス（水泳、飼育ケージを傾ける、絶食等）を負荷する。その際、負荷するストレスはランダムイズし、ストレスに対する慣れが生じないようにする。薬物の投与とストレスの負荷は毎日行い、週に1度だけショ糖水の消費量を測定する。ラットに慢性ストレスを負荷するとショ糖水の消費量は1週目より持続的に減少する。この消費量の低下に対する試験化合物の拮抗作用を検討する。

実験例4：不安モデルラットを用いた実験

ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティクス (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics) 269, 564 (1994) に準じて行う。ラットは入荷後明暗逆転飼育条件下に予備飼育を行う。最低1週間後にラットに試験化合物を経口投与し、一定時間後にラットを高架式十字迷路上にのせる。ラットの行動をビデオモニターにより記録し、高架式十字迷路上での運動量をオープンアーム (Open arm) とクローズドアーム (Closed arm) に分けて測定し、オープンアームへの進入回数、オープンアーム上での滞在時間を測定する。

実験例5：パニック障害、広場恐怖モデルラットを用いた実験

ブレイン・リサーチ (Brain Research) 623, 229 (1993) に準じて行う。防音箱内でラットに電気ショック (2mA) を10分間負荷する。翌日同じ装置の中に再度ラットを10分間入れる。その際の行動をビデオモニターにより記録し、すくみ行動時間を測定する。試験化合物を2度目に装置に入れる前に投与し、すくみ行動時間に与える影響を測定する。

実験例6：摂食障害モデルラットを用いた実験

バイオロジカル・サイキアトリー (Biological Psychiatry) 27, 1094 (1990) に準じて行う。ラットは入荷後個別飼育する。毎日の摂餌量を測定し、摂餌量が安定したところで試験化合物を投与する。投与

後ラットを金網で呼吸が抑制されない程度に2時間拘束する。拘束解除後ラットを飼育ケージに戻し、その後の摂餌量を測定する。

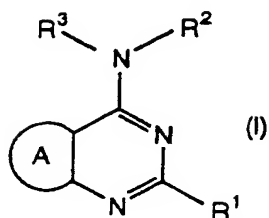
産業上の利用可能性

上記実験例から一般式(I)の化合物が優れたCRF受容体拮抗作用を有することが明らかになった。従って、本発明化合物は医薬、特にヒトにおけるうつ病、摂食(拒食および過食を含む)障害、アルツハイマー病、分裂病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、そう病、心身症、老年痴呆、パニック障害、脳卒中、炎症(自己免疫疾患、たとえば慢性関節リウマチ)、疼痛、肥満、ジルデラツォレット病、アルコール依存、更年期障害、月経前症候群の治療薬として、また心循環器系薬(降圧剤等)、免疫賦活薬、免疫抑制薬、ICU(集中治療室)治療患者の病態改善薬として有用である。

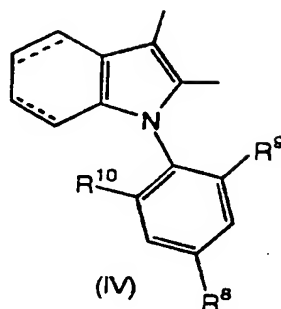
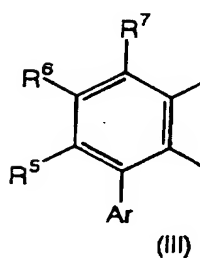
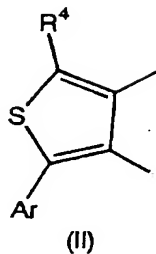
本出願は日本で出願された平成8年特許願第349237号および平成9年特許願第72410号を基礎としており、それらの内容は本明細書に全て包含するものとする。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



(式中、環Aは式 (II)、式 (III) または式 (IV))



により表されるチエノピリミジン誘導体、キナゾリン誘導体およびピリミドインドール誘導体の縮合チオフェン環、縮合ベンゼン環および縮合インドール環部を表す。

環Aが式 (II) または式 (III) で示される場合において、

R¹ は水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、スルフヒドリル、またはアルキルチオを示し、

R² および R³ は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アル

キルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいは R^2 および R^3 は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示し、

Ar は芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルおよびニトロから選ばれる同一または異なる置換基を1〜3個有するか、若しくは置換基を有しないアリアルまたはヘテロアリアルを示し、

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アシル、アリアル、ヘテロアリアル、アルキルチオ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはニトロを示す。

また、環Aが式(IV)で示される場合において、

R^1 は水素、アルキル、シクロアルキル、アリアルまたはヘテロアリアルを示し、 R^2 および R^3 は同一または異なって、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、ヘテロアリアルアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキルまたはアルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいは R^2 および R^3 は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示し、

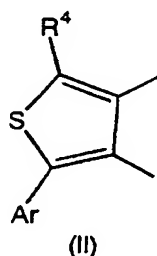
R^8 はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキルまたはニトロを示し、

R^9 および R^{10} は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、

アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキルまたはニトロを示し、

式中の点線で表される結合は一重結合または二重結合であることを示す。)により表される縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物。

2. 一般式 (I) において、環Aが式 (II)

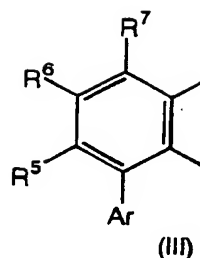


(式中、 R^4 は水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アシル、アリール、ヘテロアリール、アルキルチオ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはニトロを示し、

Ar は芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルおよびニトロから選ばれる同一または異なる置換基を1～3個有するか、若しくは置換基を有しないアリールまたはヘテロアリールを示す。)

により表される請求の範囲1記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物。

3. 一般式 (I) において、環Aが式 (III)

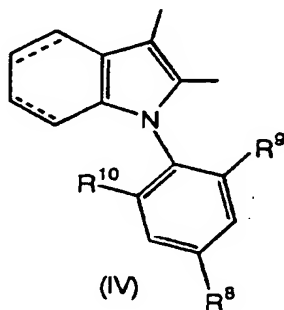


(式中、R⁵、R⁶ および R⁷ は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アシル、アリール、ヘテロアリール、アルキルチオ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはニトロを示し、

Ar は芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルおよびニトロから選ばれる同一または異なる置換基を1～3個有するか、若しくは置換基を有しないアリールまたはヘテロアリールを示す。)

により表される請求の範囲1記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物。

4. 一般式 (I) において、環 A が式 (IV)



(式中、 R^0 はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキルまたはニトロを示し、

R^0 および R^{10} は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキルまたはニトロを示す。)

により表される請求の範囲 1 記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物。

5. 一般式 (I) において、環 A は式 (I I) または式 (I I I) を示し、

R^1 は炭素数 1~3 のアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、スルフヒドリルまたはアルキルチオを示し、

R^2 および R^3 は同一または異なって、それぞれアルキル、シクロアルキルアルキル、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルまたはアルキルチオアルキルを示し、

A r は芳香環上に、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキルおよびジアルキルアミノから選ばれる同一または異なる置換基を 1~3 個有するフェニル、ピリジルまたはピリミジニルを示し、

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は同一または異なって、それぞれ水素、塩素、臭素、炭素数 1~3 のアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオまたはハロゲン化アルキルである請求の範囲 1 記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物。

6. 一般式 (I) において、環 A は式 (I I) または式 (I I I) を示し、

R^1 はメチル、メトキシ、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチルまたはスルフヒドリルを示し、

R^2 および R^3 は同一または異なって、それぞれアルキル、シクロアルキルア

ルキル、アルコシアルキルまたはアルキルチオアルキルを示し、

A r はハロゲン、アルキル、アルコシ、ハロゲン化アルキルおよびジアルキルアミノから選ばれる同一または異なる置換基を 2 ～ 3 個有するフェニル、ピリジル、ピリミジニルを示し、

R⁴、R⁶ および R⁷ は同一または異なって、それぞれ水素、塩素、臭素、炭素数 1 ～ 3 のアルキル、メトキシまたはトリフルオロメチルを示し、

R⁵ は水素である請求の範囲 1 記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物。

7. 一般式 (I) において、環 A は式 (I I) または式 (I I I) を示し、

R¹ はメチルまたはメトキシを示し、

R² および R³ の組み合わせがエチルとブチル、またはシクロプロピルメチルとプロピルであるか、あるいは R² および R³ はともに 2-メトキシエチル、エチル、プロピルまたはブチルを示し、

A r は塩素、臭素、炭素数 1 ～ 3 のアルキル、メトキシ、トリフルオロメチル、ジメチルアミノから選ばれる同一または異なる置換基を 3 個有する 2, 4, 6-トリ置換フェニルを示し、

R⁴、R⁶ および R⁷ は同一または異なって、それぞれ水素、メチル、塩素を示し、R⁵ は水素である請求の範囲 1 記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物。

8. 一般式 (I) において、環 A は式 (I V) を示し、

R¹ はアルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを示し、

R² および R³ は同一または異なって、それぞれアルキル、シクロアルキルアルキル、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボシアルキルまたはアルコシカルボニルアルキルを示すか、あるいは R² および R³ は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示し、

R⁸ はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキルまたはニトロを示し、

R⁹ および R¹⁰ は同一または異なって、それぞれハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキルまたはニトロを示し、

式中の点線で表される結合は一重結合または二重結合である請求の範囲 1 記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物。

9. 一般式 (I) において、環 A は式 (IV) を示し、

R¹ はメチル、エチル、プロピル、フェニル、ピリジル、チエニルまたはフリルを示し、

R² および R³ は同一または異なって、それぞれアルキル、シクロアルキルアルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、カルボキシアルキルまたはアルコキシカルボニルアルキルを示し、

R⁸ は塩素、臭素、炭素数 1 ~ 3 のアルキル、アルコキシまたはハロゲン化アルキルを示し、

R⁹ および R¹⁰ は同一または異なって、それぞれ塩素、臭素、炭素数 1 ~ 3 のアルキル、アルコキシまたはハロゲン化アルキルを示し、

式中の点線で表される結合は一重結合または二重結合である請求の範囲 1 記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物。

10. 一般式 (I) において、環 A は式 (IV) を示し、

R¹ はメチルを示し、

R² および R³ の組み合わせがエチルとブチル、またはシクロプロピルメチルとプロピルであるか、あるいは R² および R³ はともに 2-メトキシエチル、エチル、プロピルまたはブチルを示し、

R⁸ は塩素、臭素、メチル、イソプロピル、メトキシまたはトリフルオロメチ

ルを示し、

R⁹ および R¹⁰ は同一または異なって、それぞれ塩素、臭素、メチル、メトキシまたはトリフルオロメチルを示し、

式中の点線で表される結合は一重結合または二重結合である請求の範囲 1 記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物。

11. 以下の化合物群から選ばれる請求の範囲 1 記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容されうる塩または水和物。

4 - (N-ブチル-N-エチルアミノ) - 2, 5-ジメチル-7 - (2, 4, 6-トリメチルフェニル) チエノ [3, 4-d] ピリミジン、

4-ビス (2-メトキシエチル) アミノ-2, 5-ジメチル-7 - (2, 4, 6-トリメチルフェニル) チエノ [3, 4-d] ピリミジン、

4 - (N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ) - 2, 5-ジメチル-7 - (2, 4, 6-トリメチルフェニル) チエノ [3, 4-d] ピリミジン、

4 - (N-ブチル-N-エチルアミノ) - 2-メチル-7 - (2, 4, 6-トリメチルフェニル) チエノ [3, 4-d] ピリミジン、

4 - (N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ) - 2-メチル-7 - (2, 4, 6-トリメチルフェニル) チエノ [3, 4-d] ピリミジン、

4 - (N-ブチル-N-エチルアミノ) - 6-クロロ-2-メチル-8 - (2, 4, 6-トリメチルフェニル) キナゾリン、

4 - (N-ブチル-N-エチルアミノ) - 2-メチル-8 - (2, 4, 6-トリメチルフェニル) キナゾリン、

4-ビス (2-メトキシエチル) アミノ-6-クロロ-2-メチル-8 - (2, 4, 6-トリメチルフェニル) キナゾリン、

6-クロロ-4 - (N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ) - 2-メチル-8 - (2, 4, 6-トリメチルフェニル) キナゾリン、

6-クロロ-4-ジエチルアミノ-2-メチル-8 - (2, 4, 6-トリメチルフェニル) キナゾリン、

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリン、

4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリン、

4-ジプロピルアミノ-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリン、

4-ジブチルアミノ-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリン、

6-クロロ-4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メトキシ-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリン、

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メトキシ-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリン、

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メトキシ-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリン、

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2-メトキシ-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリン、

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール、

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール、

4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール、

4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール、

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-5, 6, 7, 8-

テトラハイドロ-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール、および

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール

12. 請求の範囲1記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物を含有する医薬。

13. 請求の範囲1記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物を含有するCRF受容体アンタゴニスト。

14. 請求の範囲1記載の縮合ピリミジン化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物と製薬上許容しうる担体を含有する医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04782

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D239/94, C07D495/04, C07D401/04, C07D487/04, A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D239/94, C07D495/04, C07D401/04, C07D487/04, A61K31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 95/19774, A (WARNER-LAMBERT COMPANY), July 27, 1995 (27. 07. 95), Reference as a whole & JP, 9-508127, A	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- * "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 - * "E" earlier document but published on or after the international filing date
 - * "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 - * "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 - * "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
 - * "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 - * "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 - * "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 - * "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
March 19, 1998 (19. 03. 98)Date of mailing of the international search report
March 31, 1998 (31. 03. 98)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. cl. C07D239/94, C07D495/04, C07D401/04, C07D487/04, A61K31/505

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. cl. C07D239/94, C07D495/04, C07D401/04, C07D487/04, A61K31/505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 95/19774, A (WARNER-LAMBERT COMPANY) 27. 7月. 1995 (27. 07. 95) 文献 全体 & JP, 9-508127, A	1-14

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- A) 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 E) 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 L) 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 O) 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 P) 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 03. 98

国際調査報告の発送日

31.03.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4C

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.